



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina

## **TESIS DOCTORAL**

**Enfermedad renal en pacientes con  
trasplante hepático y la influencia de los  
polimorfismos genéticos de TGF beta-1**

**Ana Belén Cuenca Abarca  
Junio 2017**



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina

**TESIS DOCTORAL**

**Enfermedad renal en pacientes con  
trasplante hepático y la influencia de los  
polimorfismos genéticos de TGF beta-1**

**Presentada por:**

**Ana Belén Cuenca Abarca**

**Directores:**

**Prof. Valentín Cuervas-Mons Martínez**  
**Doctor en Medicina**

**Dra. María Jesús Citores Sánchez**  
**Doctora en Biología**

**A mi familia,**

**A mis directores**

## AGRADECIMIENTOS

---

Al concluir un trabajo como la tesis doctoral es inevitable pensar en el camino recorrido, lleno de dificultades e incertidumbres pero también de alegría y satisfacción. Este proyecto no hubiera sido posible sin el ánimo y la ayuda de las personas, que de diferentes formas, han contribuido a su desarrollo. Por ello dedico este espacio para expresar mi agradecimiento.

En primer lugar a mis directores. Gracias Valentín, por transmitirme la importancia de realizar un trabajo como este, y sobre todo por tu confianza e insistencia a lo largo del todo el camino, que ha conseguido que acabe hoy con mi tesis doctoral. Gracias María Jesús por la paciencia, comprensión y disponibilidad que me has aportado. Gracias por tus múltiples revisiones con todo lo que de ellas he aprendido, y sobre todo, gracias por tu apoyo en los momentos más difíciles de este trabajo, haciéndome ver que era posible.

Gracias a mis compañeros del hospital, en especial a Alex Callejas, Sara, Alex Ramos, Elena Martínez, Patri, Jorge, Camino, Juan, Elena G. Guijarro por vuestro ánimo y ayuda en más de una ocasión y por haberos convertido en amigos. Gracias a Pablo y Susana por ayudarme y enseñarme tanto. Gracias a mis amigos, especialmente a Nieves y a Marta por vuestro ánimo.

Y por último a mi familia. Gracias a mis padres y a mi hermana por el apoyo en todos mis proyectos y en especial a Jorge, por estar siempre ahí.

## ABREVIATURAS

---

ACR: *Albumin to creatinine ratio*; cociente albumina/creatinina

AER: *Albumin excretion ratio*; razón de excreción de albuminuria

CKD-EPI: *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*

ER: Enfermedad renal.

ERC: Enfermedad renal crónica

ESRD: *End-stage renal disease*; enfermedad renal terminal

FG: Filtrado glomerular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HCC: Hepatocarcinoma

HTA: Hipertensión arterial

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

ICN: Inhibidores de la calcineurina

IMC: Índice de masa corporal

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

KDIGO: *Kidney disease improve global outcomes*

MDRD: *Modification of diet in renal disease*

MELD: *Model for end stage liver disease*

MMF: Micofenolato mofetil

*p*: Probabilidad

OR: Odds ratio

RETH: Registro español de trasplante hepático

TGF beta-1: *Transforming growth factor beta-1*; factor transformador del crecimiento beta-1

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la hepatitis delta

## RESUMEN

---

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema prevalente, grave, que acorta la supervivencia del paciente con trasplante de órgano sólido no renal. Entre los factores que contribuyen a su desarrollo o progresión, se encuentran la enfermedad renal pretrasplante, la mayor edad y género femenino del receptor, la exposición crónica a inhibidores de calcineurina (ICN) y otros factores clásicamente relacionados con ERC, como hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, crioglobulinemia y nefropatías asociadas a hepatopatía alcohólica o a infección por virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, estos factores no explican del todo la variabilidad que existe en la susceptibilidad para su desarrollo por lo que se postula que puede existir cierta predisposición genética. Los ICN aumentan la expresión de TGF beta-1 (*Transforming growth factor beta-1*), citocina multifuncional cuyo papel más relevante es la regulación de la reparación de tejidos y la modulación de la fibrosis, siendo el principal activador de los fibroblastos con la consecuente estimulación de la producción de la matriz extracelular al tiempo que inhibe su degradación y es el más potente inductor de la expresión del procolágeno I.

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia, factores de riesgo y evolución de la enfermedad renal en el primer año postrasplante, así como su asociación con los polimorfismos genéticos del TGF beta-1 en posición +869 y +915 en pacientes sometidos a trasplante hepático y su influencia en la evolución y supervivencia a largo plazo. Para ello se analizaron retrospectivamente todos los pacientes que habían recibido un primer trasplante de sólo hígado, de donante cadáver en el Hospital Puerta de Hierro durante el periodo del 1 abril de 1993 hasta el 31 Diciembre de 2007, mayores de 18 años, con un seguimiento mayor de un año postrasplante y que se dispusiera de muestra de ADN para el análisis de los polimorfismos genéticos.

Se incluyeron en total 269 pacientes. La principal causa que motivó el trasplante fue la cirrosis en 206 (96,3%) y el VHC fue la principal causa de cirrosis en 92 (34,2%) pacientes. La inmunosupresión principal recibida fue ciclosporina en 115 (42,8%) pacientes. Antes del trasplante, 36 (13,4%) pacientes tenían un FG < 60 ml/min/1,73<sup>2</sup>. Al sexto mes del trasplante 122 (46,2%) pacientes desarrollaron enfermedad renal, siendo

en 95 (35,3%) de ellos enfermedad renal de novo, proporción que se mantuvo estable al año. La mayoría desarrollaron enfermedad renal en estadios leves, encontrándose en estadio 3 un 42,8% y 41,6% al sexto mes y al año respectivamente. A largo plazo, 142 (52,78%) pacientes tenían enfermedad renal, 113 de ellos en estadio 3 (42%).

El 48% de los pacientes presentaban historia de tabaquismo y el 47,2% presentaban un índice de masa muscular  $>25 \text{ Kg/m}^2$ . Tenían diagnóstico previo de diabetes el 15,6%, dislipemia 8,9%, hipertensión arterial 10,4% e hiperuricemia 10,4%. En el primer año postrasplante, la prevalencia de diabetes se duplicó, se triplicó la dislipemia, se multiplicó por cuatro la HTA y hasta por seis veces la hiperuricemia. Estos factores de riesgo cardiovascular pretrasplante y durante el primer año postrasplante no se asociaron de forma independiente con enfermedad renal al sexto ni al año postrasplante.

Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante fueron la presencia de enfermedad renal pretrasplante, ( $p=0.001$ ;  $OR=4,4$ ;  $IC95\% 1,82-10,63$  y  $p=0.001$ ;  $OR=4,9$ ;  $IC95\% 2-11,8$ ); la enfermedad renal al mes ( $p<0,001$ ,  $OR=4$ ;  $IC95\% 2,25-7,14$  y  $p<0,001$ ,  $OR=5,68$ ;  $IC95\% 3,14-10,2$ ), el tratamiento con ciclosporina al inicio respecto a tacrólimus ( $p<0.001$ ;  $OR=3,34$ ;  $IC95\% 1,84 - 6,05$  y  $p<0.001$ ;  $OR=3,6$ ;  $IC95\% 2-6,4$ ); el genotipo TT del polimorfismo de *TGF beta-1* +869C>T, ( $p=0.005$ ;  $OR=2,04$ ;  $IC95\% 1,31 - 4,41$  y  $p=0.009$ ;  $OR=4,3$ ;  $IC95\% 1,2-4,1$ ); el sexo femenino ( $p=0.028$ ;  $OR=2,01$ ;  $IC95\% 1,08-3,74$  y  $p=0.042$ ;  $OR=1,9$ ;  $IC95\% 1,02-3,4$ ) y mayor edad al trasplante ( $p<0.001$ ;  $OR=1.08$ ;  $IC95\% 1,05 - 1,11$  y  $p<0.001$ ;  $OR=1.1$ ;  $IC95\% 1,05 - 1,1$ ) respectivamente.

La enfermedad renal al sexto mes ( $p<0,001$ ;  $OR=7,6$ ,  $IC 95\% 4,3-13,2$ ) y al año ( $p<0,001$ ;  $OR=6,6$ ,  $IC 95\% 3,8-11,4$ ) fueron factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal a largo plazo. No se encontró asociación con ningún polimorfismo genético de *TGF beta-1* en las posiciones +869 y +915 y enfermedad renal a largo plazo.

Durante el periodo de seguimiento, 65 (24,2%) pacientes fallecieron, siendo la principal causa de muerte la recidiva de enfermedad que motivó el trasplante en 23 (35,4%) pacientes. Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron menor supervivencia respecto a los pacientes con enfermedad renal preservada ( $p=0.001$  y

p=0.025 respectivamente). La mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad renal al mes y al año fue independiente de las causas de muerte.



# ÍNDICE

---

## 1. INTRODUCCIÓN

### I. ENFERMEDAD RENAL. CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES

I. 1. La enfermedad renal.....	1
I. 2. Insuficiencia renal aguda.....	1
I. 3. Insuficiencia renal crónica.....	2
I. 3. 1. Prevalencia.....	2
I. 3. 2. Fisiopatología.....	2
I. 3. 3. Criterios diagnósticos y clasificación.....	3
I. 3. 4. Estimación de filtrado glomerular.....	4
I. 3. 5. Factores de riesgo.....	5
I. 3. 6. Complicaciones.....	5

### II. ENFERMEDAD RENAL Y TRASPLANTE HEPATICO

II. 1. Trasplante hepático.....	10
II. 2. Trasplante de órgano sólido y enfermedad renal.....	11
II. 3. Trasplante hepático y enfermedad renal	
II. 3. 1. Cirrosis y enfermedad renal. Enfermedad renal pretrasplante.....	12
II. 3. 2. Enfermedad renal postrasplante. Enfermedad renal precoz. ....	13
II. 3. 3. Enfermedad renal crónica postrasplante.....	14
II. 4. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante hepático. ....	16

### III. TGF BETA-1 Y ENFERMEDAD RENAL POSTRASPLANTE.....18

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	20
II. OBJETIVOS.....	21

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

<b>I. POBLACIÓN ESTUDIADA.</b>	<b>23</b>
<b>II. VARIABLES ANALIZADAS.</b>	
II. 1. Recogida de datos de los pacientes.....	24
II. 2. Definición de variables.....	24
II. 2. 1. Variable principal.....	24
II. 2. 2. Otras variables.....	25
<b>III. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL TGF BETA 1.</b>	
III. 1. Procedencia de las muestras de ADN.....	29
III. 2. Selección de polimorfismos del TGF beta-1.....	29
III. 3. Análisis de polimorfismos.....	29
<b>IV ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>V. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>32</b>

### **4. RESULTADOS**

<b>I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	
I. 1. Características demográficas y estado serológico del receptor.....	35
I. 2. Indicación de trasplante.....	35
I. 3. Estado funcional de la enfermedad hepática pretrasplante.....	38
I. 4. Distribución de los polimorfismos genéticos de TGF beta-1.....	39
<b>II. EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE</b>	
II. 1. Régimen inmunosupresor.....	40
II. 2. Factores de riesgo cardiovascular.....	42
II. 3. Función renal.	
II. 3. 1. Creatinina y filtrado glomerular.....	44
II. 3. 2. Estadios de función renal.....	45
II. 3. 3. Enfermedad renal.....	46

### **III. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE**

III. 1. Factores demográficos.....	48
III. 2. Enfermedad hepática.....	48
III. 3. Inmunosupresión.....	52
III. 4. Factores de riesgo cardiovascular durante el primer año postrasplante.....	49
III. 5. Evolución de la función renal.....	54
III. 6. Polimorfismos de TGF beta-1.....	57
III. 7. Análisis multivariante de los factores de riesgo pretrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año.....	59
III. 8. Análisis multivariante de los factores de riesgo al mes postrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año.....	59

### **IV. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO**

IV. 1. Función renal a largo plazo.....	61
IV. 2. Impacto de los polimorfismos de <i>TGF beta-1</i> en la enfermedad renal a largo plazo.....	64
IV. 3. Supervivencia a largo plazo.....	64
IV. 4. Causas de muerte.....	65

### **V. RESUMEN RESULTADOS:**

V. 1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	67
V. 2. ENFERMEDAD RENAL.....	67
V. 3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL AL SEXTO MES Y AL AÑO.	
V. 3. 1. Factores demográficos.....	67
V. 3. 2. Inmunosupresión.....	68

V. 3. 3. Factores de riesgo cardiovascular.....	68
V. 3. 4. Evolución de la función renal.....	68
V. 3. 5. Polimorfismos de TGF beta-1.....	69
V. 3. 6. Análisis multivariante de los factores de riesgo en el momento del trasplante.....	69
 V. 4. INFLUENCIA A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE	
 V. 4. 1. Enfermedad renal a largo plazo.....	69
V. 4. 2. Supervivencia .....	70

## **5. DISCUSIÓN**

I. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y FACTORES DE RIESGOS.....	72
II. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE SOBRE LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO.....	85
III. LIMITACIONES.....	88
IV. IMPLICACIONES, APLICABILIDAD Y CONTRIBUCIÓN .....	90

<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>91</b>
-----------------------------	-----------

<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>93</b>
-----------------------------	-----------

<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>105</b>
-----------------------	------------

Anexo 1.....	106
--------------	-----

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## ÍNDICE DE LA INTRODUCCIÓN

### I. ENFERMEDAD RENAL. CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES

I. 1. La enfermedad renal.....	1
I. 2. Insuficiencia renal aguda.....	1
I. 3. Insuficiencia renal crónica.....	2
I. 3. 1. Prevalencia.....	2
I. 3. 2. Fisiopatología.....	2
I. 3. 3. Criterios diagnósticos y clasificación.....	3
I. 3. 4. Estimación de filtrado glomerular.....	4
I. 3. 5. Factores de riesgo.....	5
I. 3. 6. Complicaciones.....	5

### II. ENFERMEDAD RENAL Y TRASPLANTE HEPATICO

II. 1. Trasplante hepático.....	10
II. 2. Trasplante de órgano sólido y enfermedad renal.....	11
II. 3. Trasplante hepático y enfermedad renal	
II. 3. 1. Cirrosis y enfermedad renal. Enfermedad renal pretrasplante.....	12
II. 3. 2. Enfermedad renal postrasplante. Enfermedad renal precoz. ....	13
II. 3. 3. Enfermedad renal crónica postrasplante.....	14
II. 4. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante hepático. ....	16

### III. TGF BETA-1 Y ENFERMEDAD RENAL POSTRASPLANTE.....18

# **I. ENFERMEDAD RENAL. CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES**

---

## **I. 1. La enfermedad renal**

La enfermedad renal se define como la presencia de alteraciones en la estructura o en la función renal con implicaciones para la salud del paciente, que puede ocurrir de forma aguda y resolverse o transformarse en una alteración crónica (1).

## **I. 2. Insuficiencia renal aguda.**

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por un deterioro en horas o días del filtrado glomerular (FG), con retención de productos de desecho nitrogenados y alteración del equilibrio hidro-electrolítico y ácido-base. La IRA suele cursar de forma asintomática y se diagnostica cuando el examen bioquímico revela un incremento reciente de urea y creatinina en el plasma. Complica el 5% de los ingresos hospitalarios y más del 30% de las admisiones en unidades de cuidados intensivos. La oliguria (diuresis menor de 400ml/24 horas) es un hallazgo clínico frecuente (50% de los casos) (1-2).

Con fines diagnósticos y de tratamiento, la IRA se divide en tres categorías (1-2):

- IRA prerrenal (55%): Trastornos de hipoperfusión renal, y por lo tanto disminución del FG, en los que el parénquima es intrínsecamente normal, causadas por hipovolemia, bajo gasto cardíaco, vasodilatación sistémica o vasoconstricción renal selectiva;
- IRA intrínseca (40%): Enfermedad del parénquima renal causada por afectación de los grandes vasos renales, enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos y enfermedades tubulointersticiales;
- IRA postrenal (5%): Causada por obstrucción de las vías urinarias.

La mayor parte de los episodios de IRA son reversibles. No obstante, la IRA es una causa importante de morbilidad y mortalidad intrahospitalarias, debido en gran medida a la gravedad de las enfermedades que la desencadenan. Cuando el funcionamiento del

riñón no se recupera por un daño renal continuado, se produce una destrucción progresiva e irreversible de la masa de las nefronas. Esta destrucción causa una hipertrofia estructural y funcional del resto que, en determinados casos, predispone a la esclerosis de los glomérulos residuales y como consecuencia al desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC). La IRA puede ocurrir sobre una IRC y acelerar la evolución a enfermedad renal terminal (ESRD, de *end-stage renal disease*) (3).

### **I. 3. Insuficiencia renal crónica.**

#### **I. 3.1. Prevalencia.**

La IRC es un problema de salud pública importante, que está infradiagnosticado, y que afecta, según datos del estudio EPIRCE (4), aproximadamente al 6,8% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años. La prevalencia de ESRD en este estudio es de 0,03%, similar a la encontrada en estudios epidemiológicos realizados en diferentes países del mundo (7,2%) (5). En EEUU la prevalencia de IRC y de ESRD es mayor (12% y <0,2% respectivamente), probablemente debido a la mayor prevalencia de obesidad y diabetes de la población de EEUU (5-6). La nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva son las causas subyacentes más importantes de IRC y de ESRD.

#### **I. 3. 2. Fisiopatología.**

La IRC afecta a la estructura y función renal debido a una pérdida inexorable del número y el funcionamiento de las nefronas que tiene como consecuencia la pérdida de la constante del medio interno. Las funciones específicas que se alteran son la regulación de la homeostasis del pH, el balance de electrolitos como calcio-fósforo, potasio, sodio-agua, la síntesis de eritropoyetina y la eliminación de residuos nitrogenados.

La fisiopatología de la IRC implica mecanismos iniciadores específicos de la causa que desencadena la IRC y una serie de mecanismos progresivos como consecuencia común del decremento de la masa renal, cualquiera que sea la etiología. La pérdida de la masa renal causa hipertrofia estructural y funcional de las nefronas restantes. Esta hipertrofia compensadora se debe inicialmente a la hiperfiltración adaptativa, mediada por

moléculas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento, y por aumento de la presión y el flujo en los capilares glomerulares. Estas adaptaciones, con el tiempo, se vuelven desfavorables, ya que predisponen a la esclerosis de la población residual de nefronas viables. El aumento de la actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina parece contribuir tanto a la hiperfiltración adaptativa inicial como a las posteriores hipertrofia y esclerosis perjudiciales (1, 2, 7).

### **I. 3. 3. Criterios diagnósticos y clasificación.**

Los criterios establecidos en las guías KDIGO (*Kidney disease improve global outcomes*) de 2012 para establecer el diagnóstico de IRC son la presencia, durante al menos tres meses, de disminución del FG por debajo de 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> o cualquiera de las siguientes alteraciones como marcadores de daño renal (uno o más): (i) albuminuria, definida como razón de excreción de albuminuria (AER, *albumin excretion ratio*)  $\geq 30\text{mg}/24\text{horas}$  o cociente albúmina/creatinina (ACR, *albumin to creatinine ratio*)  $\geq 30\text{mg/g}$  ( $\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$ ); (ii) alteraciones en el sedimento urinario; alteraciones electrolíticas y otras alteraciones debidas a enfermedades tubulares; y (iii) alteraciones histológicas; alteraciones estructurales detectadas por imagen e historia de trasplante renal (1).

Con el fin de ayudar a orientar los criterios clínicos, diagnósticos y terapéuticos, la IRC se debe clasificar basándose en su causa, en función del filtrado glomerular y la categoría de albuminuria.

Según el FG se clasifica como:

G1: FG  $\geq 90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; normal o alto

G2: FG 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; levemente disminuido

G3a: FG 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; de leve a moderadamente disminuido

G3b: FG 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; de moderada a gravemente disminuido

G4: FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; gravemente disminuido

G5: FG  $< 15\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; fallo renal



Y según la albuminuria, se clasifican en tres categorías:

Categoría	AER (mg/24horas)	ACR		
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal o levemente aumentado
A2	30-300	3-30	30-300	Aumento moderado
A3	>300	>30	>300	Aumento grave

#### **I. 3. 4. Estimación de filtrado glomerular.**

La prueba ideal para la medición del FG es el aclaramiento de inulina, sin embargo, esta técnica no se utiliza de forma rutinaria, ya que es costosa e invasiva. Las últimas guías de nefrología KDIGO 2012 recomiendan la estimación del FG mediante la aplicación de ecuaciones basadas en la medición plasmática de creatinina. Las más recomendadas en la actualidad son la ecuación MDRD (*Modification of diet in renal disease*) y CKD-EPI (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration*) que se basan en concentración de creatinina plasmática, edad, género y origen étnico (2, 8, 9). La disminución anual media normal del FG a partir de los 20 a 30 años de edad es de 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal, y en los varones alcanza un valor medio de 70 a los 70 años. El filtrado glomerular es ligeramente más bajo en las mujeres que en los varones. Existen situaciones en las que puede haber sobreestimación del FG, como en situaciones con niveles plasmáticos disminuidos de creatinina por pérdida de masa muscular o dilución por estados edematosos como ocurre en los pacientes cirróticos. En estos pacientes un deterioro de la función renal podría pasar desapercibido. La estimación del FG basado en la medición de otros marcadores séricos como la Cistatina C ha demostrado ser mayor predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares, sin embargo la medición de la cistatina C no es una práctica habitual en los laboratorios clínicos en la actualidad. Las guías KDIGO de 2012 recomiendan su uso por su utilidad para confirmar el diagnóstico en pacientes con FG estimado 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin marcadores de daño renal. (1, 10)

### **I. 3. 5. Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo de IRC son múltiples. Existen factores de susceptibilidad, que aumentan la probabilidad de desarrollar IRC; factores iniciadores, que pueden iniciar el daño renal; factores de progresión, que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal y factores de progresión final, que aumentan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad (1,7).

- Factores de susceptibilidad: edad avanzada, historia familiar de IRC, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, raza negra y otras minorías étnicas, hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad y nivel socioeconómico bajo.
- Factores iniciadores: enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de las vías urinarias bajas, fármacos nefrotóxicos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos, HTA y diabetes.
- Factores de progresión: proteinuria persistente, HTA y diabetes mal controlada, tabaquismo, dislipemia, anemia, enfermedad cardiovascular asociada y obesidad.
- Factores de estadio final: dosis baja de diálisis, acceso vascular temporal para diálisis, anemia, hipoalbuminemia y derivación tardía a nefrología.

La HTA, diabetes, dislipemia, obesidad y tabaquismo son factores de susceptibilidad, iniciadores y de progresión potencialmente modificables.

### **I. 3. 6. Complicaciones.**

Las consecuencias o complicaciones de la IRC son las producidas por la alteración del medio interno y las complicaciones sistémicas secundarias como las enfermedades cardiovasculares, la IRA y las infecciones.

### **a. Consecuencia de la alteración del medio interno**

Las alteraciones del medio interno se producen por la acumulación de productos nitrogenados, anemia, las alteraciones electrolíticas, del metabolismo fósforo-calcio, y del equilibrio del pH. A medida que la destrucción de las nefronas progresa, disminuye la capacidad de concentración del riñón y aumenta la diuresis para eliminar la carga obligatoria de solutos. La poliuria y la nicturia son los primeros síntomas. Cuando el FG cae por debajo de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aparecen progresivamente los síntomas que conforman el síndrome urémico: anorexia y náuseas, astenia, déficit de concentración, retención hidrosalina con edema, parestesias, e insomnio. Sin embargo, especialmente cuando la enfermedad renal evoluciona muy lentamente, hay enfermos que se mantienen prácticamente asintomáticos hasta etapas terminales, con FG incluso de 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o menos debido a la adaptación de las neuronas (11).

### **b. Complicaciones sistémicas**

Las complicaciones sistémicas secundarias pueden ocurrir en cualquier estadio y a menudo pueden conducir a la muerte sin progresar al fracaso renal. Los pacientes con IRC tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal. La IRC se asocia con un incremento significativo del riesgo de morbilidad cardiovascular, al margen de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como la diabetes mellitus, la HTA, la concentración de lipo-proteínas y el hábito tabáquico, hasta el punto de que se la considera un FRCV independiente. El FG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y la albuminuria >30mg/24h se han asociado con un aumento en la morbi-mortalidad y con enfermedad cardiovascular independientemente de la etiología y la duración de la enfermedad renal (7). Los pacientes con IRC tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica en cualquiera de sus formas clínicas incluida la isquemia silenciosa, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica (12). La mitad de los pacientes con ESRD fallecen por causa cardiovascular, que es de 15 a 30 veces más elevada que en la población general. En pacientes con FG<30ml/min/1.73m<sup>2</sup> la mortalidad es de 11,4-14,1%. Si la enfermedad renal se detecta pronto las complicaciones y la evolución ESRD se pueden retrasar o prevenir (12-13).

La IRC se asocia en pacientes mayores, con mayor riesgo de infección, afectación del estado cognitivo y funcional, aumento del riesgo de efectos secundarios de los fármacos, contraste radiológico, cirugía y otros procedimientos invasivos. Estas complicaciones pueden ocurrir en cualquier grado y están asociadas a mayor morbilidad y mayor coste (14-17).

### **c. Progresión a enfermedad renal terminal.**

La IRC a menudo desemboca en ESRD, donde existe una pérdida irreversible de función renal endógena y acumulación de productos nitrogenados, alteraciones del equilibrio electrolítico y del pH de una magnitud suficiente que si no se corrigen conlleva a la muerte. La ESRD ocurre generalmente cuando el FG es inferior a 15ml/min/1.73m<sup>2</sup> (estadio 5). El tratamiento en este punto es el tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante renal). La diálisis es un procedimiento que consiste en la depuración de soluciones mediante una membrana semipermeable cuyos poros permiten sólo el paso de sustancias de pequeño tamaño molecular, siendo retenidas aquellas cuyo tamaño excede al de los poros. La cantidad de soluto transferido del interior al exterior de la membrana va a depender de la superficie de la membrana, del tamaño del poro y del gradiente de concentración de cada soluto (7).

La inmensa mayoría de los pacientes con ESRD (>90%) llegan a esta situación como consecuencia de IRC y no por episodios de IRA dada la capacidad de la función renal en recuperarse. Debe señalarse que la mortalidad cardiovascular impide que la mayoría de los pacientes con IRC lleguen a la etapa de ESRD (1,7, 18). Los criterios para el inicio de terapia sustitutiva renal son un FG inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y que haya alguna complicación urémica no corregible con tratamiento convencional, y siempre que el FG sea inferior a 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aunque el enfermo esté asintomático. En pacientes con edades extremas y en aquéllos con enfermedades asociadas, se recomienda el inicio precoz (incluso con un filtrado glomerular superior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aunque tengan poca sintomatología (6-7).

A pesar de los avances que se han producido en el tratamiento de la IRC en los últimos años, la supervivencia estimada en diálisis es, del 79,8%, 64,9%, 34,4% y 12,9% a 1, 2, 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. Aproximadamente un 25-30% de los pacientes en diálisis son susceptibles de recibir un trasplante renal. La tasa de ingreso

hospitalario es de 14 días/paciente/año y con una calidad de vida inferior a la población norma. Es conocido que los pacientes con IRC en estadio 5 no reciben una adecuada atención en los estadios anteriores (5,11)

La IRC en la mayoría de los casos es irreversible durante su curso y el tratamiento enlentece la progresión a ESRD, sin embargo, cronicidad no es sinónimo de irreversibilidad. En algunos casos es enteramente reversible de forma espontánea o sin tratamiento y en otras ocasiones el tratamiento de la causa puede producir una regresión parcial del daño renal y mejorar la función. La IRC es reconocida actualmente como un problema importante de Salud Pública y su detección es fundamental, debido a la necesidad de un carísimo tratamiento sustitutivo en la fase terminal de la enfermedad y al aumento extremo del riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica, etc.) genéricamente considerados en el hasta ahora llamado síndrome cardiorenal tipo IV, con los costes económicos consiguientes, en gran parte derivados de ingresos hospitalarios complejos, una mortalidad prematura y disminución de la calidad de vida. Se estima que el 40% de la población española con enfermedad renal oculta (no diagnosticada) fallecerá (principalmente de problemas cardiovasculares) antes de entrar en un programa de diálisis. Por tanto estos pacientes tienen más probabilidades de morir por una complicación secundaria a la IRC que de entrar en un programa de diálisis (5,11)

Es de gran importancia identificar los factores que incrementan el riesgo de IRC, incluso en los individuos con un FG normal. Estos factores incluyen antecedentes familiares de enfermedad renal hereditaria, HTA, diabetes, enfermedad autoinmune, edad avanzada, crisis previa de IRA y pruebas actuales de lesión renal con FG normal o incluso incrementado (1).

Los factores asociados con el progreso de IRC y con el aumento de riesgo cardiovascular están solapados (11). La HTA y la proteinuria son los factores pronósticos de progresión más potentes, siendo a su vez, factores de riesgo modificables (6).

Actuar sobre estos factores puede reducir las enfermedades cardiovasculares en pacientes con IRC y disminuir la progresión a ESRD (19). Hay evidencia que bloquear el sistema renina angiotensina aldosterona reduce la presión arterial pero también disminuye el riesgo renal y cardiovascular si hay albuminuria (20).

## II. ENFERMEDAD RENAL Y TRASPLANTE HEPATICO

---

### II. 1. Trasplante hepático

En la actualidad el trasplante hepático es el tratamiento curativo para los pacientes con enfermedades hepáticas que antes sólo podían acceder a un tratamiento paliativo. La enfermedad hepática en estadio avanzado y su expresión más común, la cirrosis hepática, es la indicación más habitual de trasplante. La etiología más frecuente es la cirrosis alcohólica junto con la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) seguidas por el hepatocarcinoma (HCC) y el fallo hepático fulminante. En los datos publicados en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) de 2015 (21) la principal causa de trasplante fue la cirrosis (52,9%), seguida de hepatocarcinoma (27,8%), enfermedades colestásicas (8,1%), fallo hepático agudo (4,7%), enfermedades metabólicas (3,1%) y otras (3,4%). La etiología más común fue la cirrosis alcohólica (29%), seguida de cirrosis por VHC (22.6%), HCC (19.7%), fallo hepático agudo (4.3%), cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB) (3.8 %), enfermedades biliares congénitas (3.2%), cirrosis biliar primaria (3.1%), cirrosis autoinmune (1.4 %), otras enfermedades metabólicas (1.3%), cirrosis criptogénica (0.1%) y otras (2,8%).

La indicación de trasplante en la cirrosis alcohólica fue en el pasado controvertida por la incertidumbre que generaba la recidiva del abuso del consumo de alcohol durante el período postrasplante. Sin embargo la experiencia ha demostrado que se alcanza una supervivencia razonable. La cirrosis por VHC es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante pero se encuentra lastrada ya que la recurrencia de la enfermedad viral en el injerto tras el trasplante tiene lugar prácticamente en el 100% de los casos. Este panorama está cambiando actualmente con los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa frente al VHC.

En las primeras décadas del trasplante de órganos el rechazo y las complicaciones infecciosas fueron el condicionante fundamental de la supervivencia de los pacientes. La aparición de ciclosporina en los años 80 y de nuevos inmunosupresores en décadas posteriores, así como la mejoría de las terapias con fármacos antimicrobianos, ha conseguido una mejoría significativa en la supervivencia. Actualmente los problemas que limitan la supervivencia a largo plazo están relacionados sobre todo con la recidiva

de la enfermedad de base y con la toxicidad crónica de los inmunosupresores como el síndrome metabólico, la enfermedad renal o la aparición de tumores de novo (22). La mayor causa del desarrollo de los tumores malignos de novo está relacionado con la pérdida de la inmunovigilancia inducida por fármacos inmunosupresores y con otros factores de riesgo como la edad, el alcohol, infecciones por VHC, virus de Epstein-Barr y virus JC (23-25). En la actualidad, las tasas de supervivencia de los trasplantados hepáticos al año, a los 5 y a los 10 años se sitúan en el 85%, el 72%, y el 61%, respectivamente (26-27).

Los pacientes con trasplante hepático pueden presentar dos tipos de problemas fundamentales: por una parte los relacionados con el trasplante, de aparición en los primeros días o meses y en relación con complicaciones vasculares, problemas periquirúrgicos, eventos cardiovasculares o recidiva del VHC. Por otra parte, los problemas de salud generales como son las enfermedades cardiovasculares, infecciones, tumores y enfermedad renal, que están relacionados con patologías crónicas, con la edad y/o con los hábitos de vida que, a su vez, pueden estar potenciados por el tratamiento inmunosupresor. Las complicaciones que definen el síndrome metabólico (HTA, diabetes, dislipemia y obesidad) suelen tener una incidencia muy elevada. Estos problemas son la principal causa de muerte a largo plazo en los pacientes con trasplante hepático (26-28).

## **II. 2. Trasplante de órgano sólido y enfermedad renal**

La enfermedad renal (ER) es una complicación bien establecida en el trasplante de órgano sólido. La prevalencia varía del 5-90% según el órgano trasplantado, la variabilidad demográfica y la variabilidad del intervalo postrasplante estudiado, pero sobre todo con las diferentes definiciones de ER utilizada en los estudios realizados. Según el Registro Americano de Trasplante (STRT, de *Scientific Registry of Transplant Recipients*), utilizando la definición de ERC de National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) para estadios 4 y 5 de FG ( $FG \leq 29 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), la incidencia acumulada de ERC al primer, quinto y décimo año postrasplante es de 8%, 18,1% y 27% respectivamente en el trasplante hepático, de 1,9%, 10,9% y 21%, respectivamente, en el trasplante cardíaco, y de 2,9%, 15,8% y



24%, respectivamente, en trasplante pulmonar. Para todos los trasplantes de órgano sólido la incidencia anual de ESRD con necesidad de terapia sustitutiva renal es de 1%-1.5% y en el trasplante hepático es de 5% (29-30).

Los factores de riesgo de ERC para todos los trasplantes son la edad, la presencia de enfermedad renal previa, HTA, diabetes mellitus, VHC y sexo femenino. En el trasplante hepático se ha identificado el trasplante previo a 1990 como factor de riesgo en algunos estudios (31-32).

## **II. 3. Trasplante hepático y enfermedad renal**

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente trasplantado tras el riñón. Dentro de los trasplantes de órgano sólido no renal, el trasplante hepático es el que tiene mayor prevalencia de enfermedad renal.

### **II. 3. 1. Cirrosis y enfermedad renal. Enfermedad renal pretrasplante**

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden desarrollar distintas formas de enfermedad renal. La forma más común, que afecta al 15%, es de naturaleza funcional y constituye el llamado síndrome hepatorenal, asociado con mal pronóstico a corto o medio plazo por lo que es una indicación de trasplante hepático. El síndrome hepatorenal tipo I, que es la forma progresiva, puede condicionar la priorización del trasplante durante la lista de espera ya que su aparición suele estar seguida del fallecimiento en pocas semanas. Por otra parte, el síndrome hepatorenal tipo II, que es la forma estable, se asocia casi siempre con ascitis refractaria al tratamiento diurético. Otras causas de enfermedad renal previa al trasplante son la inducida por diuréticos u otros fármacos, o glomerulopatías asociadas a infecciones por VHC o VHB (33-34).

Sea cual sea la naturaleza de la enfermedad renal, ésta comporta un efecto negativo en los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático. En numerosos estudios se ha demostrado que la creatinina y/o urea plasmáticas previas al trasplante constituyen los parámetros con mayor valor predictivo en relación con la supervivencia post-trasplante, de forma que los pacientes con valores elevados de estos parámetros pretrasplante presentan una supervivencia postrasplante alrededor del 15-20% inferior a la de los

pacientes con valores normales (35-36). La enfermedad renal pretrasplante está relacionada con el desarrollo de ESRD postrasplante, sobre todo los pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en los 90 días antes del trasplante (37). El trasplante combinado hepático-renal sólo se ha visto beneficioso en los pacientes que previamente se encuentran en diálisis.

La escala MELD (*Model for end stage liver disease*) que mide la severidad de la enfermedad hepática crónica y puede predecir el riesgo de fallecimiento, se ha venido utilizando en los últimos años para la priorización en lista de espera de trasplante hepático. Esta escala incluye los valores de creatinina plasmática. Los pacientes con deterioro de la función renal tienen mayor acceso al trasplante al tener mayor puntuación MELD, por lo que se ha aumentado la prevalencia de trasplante hepático en pacientes con enfermedad renal (38).

### **II. 3. 2. Enfermedad renal postrasplante. Enfermedad renal precoz**

La alteración renal que ocurre poco tiempo tras el trasplante (en el primer mes), y por lo general potencialmente reversible, es la llamada enfermedad renal precoz o aguda, mientras que la enfermedad renal tardía o crónica consiste en el deterioro que ocurre un poco mas tarde (entre el 6º mes y el primer año) y tiene menor capacidad para revertir.

La incidencia de enfermedad renal aguda en el postrasplante hepático varía del 14 al 74% (37) dependiendo de la definición utilizada en los diferentes estudios. El riesgo de desarrollar enfermedad renal aguda es mayor en los pacientes con la función renal alterada en el momento del trasplante y se relaciona con las alteraciones hemodinámicas perioperatorias, los diuréticos, la sepsis o el inicio del tratamiento con los inhibidores de la calcineurina (ICN) (39-42). Menos del 5% de los pacientes con enfermedad renal aguda requieren terapia sustitutiva renal. La necesidad de hemodiálisis en este período se asocia con un incremento de dos veces en la estancia media hospitalaria, incremento de hasta 5 veces de la estancia en cuidados intensivos, se duplica la mortalidad al año del trasplante y es un factor de riesgo para el desarrollo de ERC (39). El síndrome hepatorenal es una alteración fisiopatológica potencialmente recuperable tras el trasplante, sin embargo, se ha observado en estos pacientes mayor prevalencia de ERC y se ha puesto en relación con el tiempo de alteración renal pretrasplante y las comorbilidades (diabetes, HTA) asociadas (43-47). Los pacientes con enfermedad renal

aguda presentan con mayor frecuencia ERC postrasplante y se asocia con menor supervivencia del injerto y del paciente (31, 32, 40, 48).

### **II. 3. 3. Enfermedad renal crónica postrasplante**

La incidencia de enfermedad renal tardía es del 40-70% presentando una gran variabilidad en su definición y del momento de su medición. La función renal tras el trasplante sufre una pérdida del 30-38% de la tasa de FG entre los meses 1-60 postrasplante. A los cinco años, el 57,7% de los pacientes tienen un FG <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> y el 8%, 14%, 18%, y 25% tienen un FG entre 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al 1º, 3º, 5º y 10º año respectivamente (49). El 5% de estos pacientes presentan evolución a ESRD, con necesidad de diálisis o trasplante renal. La ERC se asocia con 4,5 veces mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con trasplante hepático y con aumento de la morbilidad. Se ha observado mayor número de hospitalizaciones, costes e infecciones con repercusión en el injerto y un manejo complejo por interacciones medicamentosas, ajuste de dosis y exclusión de medicación importante (29,49).

Los resultados de los estudios que comparan la función renal a largo plazo tras el trasplante hepático en la era MELD con respecto a los realizados en la era pre-MELD son contradictorios. Se ha observado en diferentes estudios que en la era MELD los pacientes tienen mayor riesgo de enfermedad renal postrasplante, sin embargo en otros se ha encontrado una mejor función renal y sugieren que poder trasplantar a los pacientes con deterioro de la función renal precozmente mejora la supervivencia y la recuperación de la función renal (38,43).

Los factores de riesgo de ERC postrasplante incluyen factores pretrasplante como la edad, HTA, diabetes mellitus y la insuficiencia renal previa al trasplante y factores postrasplante como la enfermedad renal aguda y los ICN. Tras el trasplante es frecuente la aparición de FRCV como son la HTA (60-70%), diabetes de novo (30-40%) y la dislipemia (45-69%) (28), que contribuyen al desarrollo de enfermedad renal. La infección por el VHC también se ha relacionado con el inicio de la diabetes de novo postrasplante y, por lo tanto, en estos pacientes se aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica (31, 32, 48, 50).

Los ICN han sido un componente fundamental de la inmunosupresión para los

trasplantes de órganos sólidos durante más de 25 años. La enfermedad renal es uno de los efectos secundarios bien conocidos de los ICN y estos fármacos han sido señalados por algunos autores como la principal causa de daño renal postrasplante. La tasa de FG cae hasta un 30-35% durante las primeras semanas tras el inicio del tratamiento con ICN en receptores de órgano sólido no renal. El mecanismo exacto de la nefrotoxicidad por ICN no está claramente definido. Parece que ejercen un efecto directo sobre el riñón mediante una cascada de eventos inmunológicos y no inmunológicos que incluyen la elevación de vasoconstrictores (endotelina, tromboxano y activación del sistema renina-angiotensina con elevación de la renina, angiotensina II y aldosterona), la disminución de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaglandinas), el incremento de la expresión del factor transformador del crecimiento beta-1 (TGF beta-1, de *transforming growth factor beta-1*), la estimulación de mediadores inflamatorios y un aumento de la respuesta inmune innata (51-52). Como consecuencia, se produce una vasoconstricción renal con una disminución del flujo renal y un aumento de depósito de matriz extracelular con la consiguiente inducción de fibrosis tubulointersticial. Los cambios producidos por la vasoconstricción renal son generalmente reversibles si se disminuye o interrumpe el ICN. Por el contrario, la administración continuada de ICN produce cambios estructurales irreversibles consistentes en fibrosis intersticial e hialinosis de la arteriola renal, y más tarde atrofia tubular con esclerosis glomerular y arteriosclerosis. Los cambios hemodinámicos y las alteraciones estructurales renales pueden potenciar los efectos tóxicos de los ICN. Las lesiones histológicas compatibles con toxicidad por ICN son evidentes a los seis meses de tratamiento, y son uniformes a los tres años. Estudios histológicos de biopsias renales en pacientes con ERC tras el trasplante muestran alteraciones histológicas compatibles con toxicidad secundaria a ICN en el 60-70%, sin embargo otros estudios sugieren que el daño está producido en mayor frecuencia por diabetes mellitus e HTA. Probablemente esta variabilidad se deba a que la exposición de los ICN a la larga produce cambios histológicos indistinguibles de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y cambios de isquemia crónica asociados a enfermedad vascular arterioesclerótica. La administración continuada de ICN se manifiesta clínicamente por el aumento de la creatinina en suero, proteinuria en rango subnefrótico y sedimento patológico. Estos cambios suelen ser evidentes en la mayoría de los receptores de trasplante de órgano sólido no renal con largas supervivencias (53-55).

## **II. 4. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante hepático.**

La obesidad ha ido aumentando hasta adquirir proporciones epidémicas. En las últimas décadas la prevalencia de obesidad en los pacientes portadores de trasplante hepático se ha incrementado un 93% de manera global, y en un 52% en las formas mórbidas. La obesidad en España tiene una prevalencia en la población general del 28%. La cirrosis conlleva un estado hipercatabólico hasta en la mitad de los pacientes, con descenso predominante de la masa muscular y celular corporal, y preservación de la masa grasa. El 24-47% de los cirróticos son obesos, y con frecuencia asocian desnutrición (leve en el 20- 50%, y grave en el 3-25% de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático). El síndrome metabólico definido como el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de colesterol HDL, la elevación de los triglicéridos, el aumento de la HTA y la hiperglucemia (56) es poco prevalente en la cirrosis hepática, ya que parte de sus componentes están condicionados por la hepatopatía: las bajas resistencias periféricas sistémicas relacionadas con la hipertensión portal disminuyen la presión arterial y la alteración de la lipogénesis hepática condiciona hipocolesterolemia (57).

El síndrome metabólico se asocia con un incremento de la morbimortalidad global tras el trasplante hepático, por lo que es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz de la dislipemia, la obesidad, la diabetes mellitus y la HTA, factores todos ellos que ven incrementada su prevalencia y gravedad tras el trasplante hepático. El síndrome metabólico se ve favorecido por la inmunosupresión, la normalización de la dieta y el fin del estado hipermetabólico asociado a la hepatopatía. La mayoría de los pacientes trasplantados que lo desarrollan lo hacen a partir del sexto mes, con una prevalencia no bien establecida, que oscila entre el 44 y el 58% (57-60). La HTA, obesidad, dislipemia y la diabetes mellitus son componentes del síndrome metabólico que condicionan el desarrollo de ERC (57-61).

La HTA pretrasplante es poco frecuente (15%), pero tras el trasplante su prevalencia aumenta hasta el 60-70% debido a la vasoconstricción renal y a la activación crónica del sistema simpático producida por los ICN y por el efecto mineralocorticoide de los esteroides.

La diabetes es una complicación frecuente tras el trasplante de órgano sólido y aumenta el riesgo cardiovascular, la morbi-mortalidad y la pérdida de la función del injerto. Comparado con los pacientes no diabéticos tienen tres veces mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La causa del desarrollo de diabetes se debe a un aumento de la resistencia insulínica, que se ha relacionado con los ICN (62-63) y con los corticoides. Otros factores de riesgo de diabetes de novo postrasplante son la edad (mayores de 45 años), la obesidad (índice de masa muscular; IMC >25 al año postrasplante), los antecedentes familiares de diabetes o la raza (afroamericanos e hispanos). Para realizar el diagnóstico de diabetes postrasplante se recomienda que el paciente se encuentre lo más estabilizado posible. Un 15,6% de los pacientes trasplantados y diagnosticados de diabetes en el primer año postrasplante, mejoran el metabolismo de la glucosa y se encuentran normoglucémicos a los siete años.

La dislipemia se diagnostica en el 50- 70% de los trasplantados hepáticos (59) Los inmunosupresores se han relacionado con el aumento de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos (64). Por otra parte, el tratamiento con estatinas en los pacientes con trasplante hepático se ha relacionado con un aumento de intolerancia a la glucosa y de diabetes (65-66).

Finalmente, el efecto nocivo del síndrome metabólico no se reduce al incremento del riesgo cardiovascular, ya que los pacientes trasplantados por VHC con síndrome metabólico desarrollan fibrosis de manera más acelerada que los pacientes sin síndrome metabólico (67).

### **III. TGF BETA-1 Y ENFERMEDAD RENAL POSTRASPLANTE.**

---

Los factores de riesgo clásicos de ERC después del trasplante no explican completamente su incidencia ni su progresión, por lo que se postula que puede existir cierta predisposición genética.

De entre los factores de riesgo de ERC tras el trasplante, el más importante es la nefrotoxicidad crónica por ICN (68). Aunque su mecanismo no está bien definido, se conocen algunos mediadores del mismo y varios polimorfismos genéticos de estos mediadores se han relacionado con el desarrollo de ERC en población general.

Los ICN aumentan la expresión de TGF beta-1 (69), citocina multifuncional que desempeña un papel significativo en diferentes procesos biológicos tales como replicación celular, diferenciación, migración, apoptosis, cicatrización, formación ósea, angiogénesis y la regulación del sistema inmune. El gen del TGF beta-1 se encuentra en el cromosoma 19 en la región q13.2 y comprende 7 exones separados por 6 intrones muy grandes. Pertenecce a la superfamilia de TGF beta, que contiene más de 30 citocinas, y es una proteína dimérica extracelular producida principalmente por células T reguladoras, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, diferentes células en el hueso, en tejidos blandos, células tubulares renales y células tumorales. El TGF beta-1 fomenta el crecimiento tisular y la morfogénesis en el embrión así como procesos citostáticos y de muerte celular que mantienen la homeostasis en tejidos maduros. Pero su papel más relevante es la regulación de la reparación de tejidos y la modulación de la fibrosis, siendo el principal activador de los fibroblastos con la consecuente estimulación de la producción de la matriz extracelular al tiempo que inhibe su degradación y es el más potente inductor de la expresión del gen del procolágeno I (70-72).

La regulación de la producción de TGF beta-1 ocurre a muchos niveles, incluyendo transcripción, traducción, secreción y activación en el entorno extracelular. Los niveles elevados de TGF beta-1 se han visto implicados en múltiples trastornos y diversas enfermedades como cáncer, fibrosis, enfermedades autoinmunes y problemas

relacionados con el trasplante. Con respecto a la patología renal, los niveles de TGF beta-1 están aumentados en algunas formas de síndrome nefrótico, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis crescéntica, nefritis lúpica y nefropatía diabética y se correlaciona con la progresión de las enfermedades renales (73-76).

Los polimorfismos genéticos son variaciones heredadas de secuencia de ADN que ocurre en más del 1% de una población. El término "polimorfismo" se refiere a la presencia de diferentes genotipos / alelos de un gen particular, y puede ocurrir como polimorfismo de un solo nucleótido o bien deleciones, inserciones, elementos repetitivos polimórficos y variaciones microsatélite. Los polimorfismos genéticos con variación de un solo nucleótido son el tipo más común de polimorfismos y según su localización dentro del gen, pueden influir tanto en la expresión de la proteína, si se localiza en zonas reguladoras de gen, como en la función de la proteína al producir un cambio de un aminoácido.

Los diferentes polimorfismos de *TGF beta-1* se han visto asociados con diversas enfermedades (77). Los polimorfismos más ampliamente estudiados son el polimorfismo +869C>T (rs1800470) localizado en el nucleótido 29, que produce un cambio en el aminoácido en la posición 10 de Leu a Pro (Leu10Pro) y el polimorfismo +915G>C (rs1800471) en la posición +74, que produce una sustitución de Arg a Pro en el aminoácido 25 (Arg25Pro). Estos dos polimorfismos se localizan en el péptido señal, cuyo papel fundamental es exportar a través del retículo endoplásmico al TGF beta-1 recién sintetizado (70-77). El cambio de aminoácido se traduce en una mayor tasa de TGF beta-1 exportado y se han relacionado con un mayor grado de fibrosis en diferentes órganos. Con respecto a las enfermedades hepáticas estos polimorfismos se han asociado con el desarrollo de cirrosis en pacientes con infección por VHB (78) o hemocromatosis (79), tras la recurrencia de la hepatitis C en pacientes con trasplante hepático (80) y con el desarrollo de hepatocarcinoma (81).



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### I. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal es una complicación frecuente, progresiva, que disminuye la supervivencia de los pacientes con trasplante de órgano sólido. La prevalencia a los 5 años varía de 7% al 21% en pacientes con trasplante hepático, pero sólo una minoría progresa a estadios terminales. Su etiología es multifactorial. Diversos estudios han identificado como factores de riesgo la HTA, diabetes mellitus, mayor edad al trasplante, sexo femenino, infección por VHC, IRA postrasplante, glomerulonefritis por VHC o VHB, nefropatía por IgA o síndrome hepatorenal, aunque los más importantes son la nefrotoxicidad por ICN y la insuficiencia renal pretrasplante. Diversas estrategias se han implantado para evitar o retrasar el desarrollo de esta complicación. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la susceptibilidad para desarrollar ER después del trasplante.

Los ICN son potentes vasoconstrictores mediante la inhibición del óxido nítrico y produciendo alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Producen, así mismo activación de citocinas profibróticas y trombóticas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el tromboxano y el TGF beta-1.

Existe evidencia acerca de un componente de riesgo endógeno en el desarrollo de enfermedad renal. Los ICN aumentan la expresión de TGF beta-1, polipéptido multifuncional implicado en la regulación de la fibrosis en diferentes órganos. Los polimorfismos genéticos de *TGF beta-1* +869C/T y +915G/C se han relacionado con diferentes enfermedades que cursan con fibrosis. Aunque algunos trabajos analizan la influencia de estos polimorfismos sobre la ER, los resultados son controvertidos, debidos a las diferencias en la definición de ER y del momento en que se evalúa.

En resumen, la hipótesis que se plantea en este trabajo es la siguiente:

“Los polimorfismos de TGF beta-1 influyen en el desarrollo de enfermedad renal en relación con los ICN en los pacientes con trasplante hepático.”

## II. OBJETIVOS

---

**El objetivo principal** de este estudio es analizar la incidencia, factores de riesgo y evolución de la enfermedad renal en el primer año postrasplante en pacientes sometidos a trasplante hepático, y su influencia en la evolución a largo plazo.

Para desarrollar este objetivo se plantean los siguientes objetivos parciales:

1. Analizar la incidencia de enfermedad renal a los seis meses y al año postrasplante.
2. Evaluar el impacto de la función renal pretrasplante sobre la función renal en el primer año postrasplante.
3. Investigar los factores de riesgo de desarrollo de enfermedad renal a los seis meses y al año postrasplante.
4. Analizar la asociación de los polimorfismos genéticos de *TGF beta-1* en posición +869 y +915 con la incidencia de enfermedad renal pre y postrasplante.
5. Evaluar la incidencia y evolución de los FRCV tras el trasplante hepático y su implicación en el desarrollo de enfermedad renal.
6. Analizar la influencia de la enfermedad renal en el primer año postrasplante sobre la función renal y la supervivencia del paciente a largo plazo.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

---

#### **INDICE MATERIAL Y MÉTODO**

<b>I. POBLACIÓN ESTUDIADA. ....</b>	<b>23</b>
<b>II. VARIABLES ANALIZADAS.</b>	
<b>II. 1. Recogida de datos de los pacientes.....</b>	<b>24</b>
<b>II. 2. Definición de variables.....</b>	<b>24</b>
<b>II. 2. 1. Variable principal.....</b>	<b>24</b>
<b>II. 2. 2. Otras variables.....</b>	<b>25</b>
<b>III. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL TGF BETA 1.</b>	
<b>III. 1. Procedencia de las muestras de ADN.....</b>	<b>29</b>
<b>III. 2. Selección de polimorfismos del TGF beta-1.....</b>	<b>29</b>
<b>III. 3. Análisis de polimorfismos.....</b>	<b>29</b>
<b>IV ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>V. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>32</b>

## **I. POBLACIÓN ESTUDIADA**

---

Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes que habían recibido un primer trasplante hepático de donante cadáver en el Hospital Puerta de Hierro durante el periodo desde el 1 abril de 1993 hasta el 31 Diciembre de 2007.

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes menores de 18 años.
- pacientes con trasplante combinado de hígado y otros órganos.
- pacientes con un seguimiento postrasplante menor de un año.
- pacientes de raza no caucásica.

-pacientes de los que no se pudo conseguir muestra de ácido desoxirribonucleico (ADN) para el análisis de los polimorfismos genéticos.

## II. VARIABLES ANALIZADAS

---

### II. 1. Recogida de datos de los pacientes

Se realizó un análisis retrospectivo de todas las historias clínicas. Los datos recogidos fueron los siguientes:

- Datos pretrasplante: edad, sexo, etiología de la hepatopatía, causa de trasplante, serología para el VHB y el VHC, estado funcional de la enfermedad hepática, FRCV y función renal.
- Datos postrasplante: inmunosupresión de inducción y rechazo agudo del injerto.
- Datos al primer mes, sexto mes y al año postrasplante: función renal, FRCV, tratamiento inmunosupresor, niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina, dosis de esteroides y de micofenolato mofetil (MMF).
- Datos al final del seguimiento: Se consideró final de seguimiento a los 10 años del trasplante, o antes en el momento del fallecimiento, trasplante renal, última fecha de seguimiento hasta febrero de 2017. En este punto, se recogieron los datos de función renal y el estado del paciente (vivo o muerto).

### II. 2. Definición de variables.

#### II. 2. 1. Variable principal

La variable principal de este estudio fue el desarrollo de ERC en el primer año postrasplante, para lo que se analizó la presencia de ER al sexto mes y al año del trasplante. Se definió ER como la presencia de  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73}^2$ , calculado mediante la fórmula MDRD4.

## **II. 2. 2. Otras variables**

### **1. Otras variables relacionadas con la función renal.**

Además de recoger la enfermedad renal al sexto mes y al año, se analizó:

- *ER pretrasplante*:  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73}^2$  en la última analítica disponible antes del trasplante.
- *ER aguda*: descenso del FG por debajo de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  al mes postrasplante.
- *ER de novo*:  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  al mes postrasplante en los pacientes con función renal normal pretrasplante ( $FG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ).
- *ER a largo plazo*:  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en la última función renal determinada en los pacientes en el momento de fin de estudio.

También se recogieron al sexto mes y al año postrasplante:

- proteinuria, hematuria o presencia de cilindros en orina
- resultado de ecografía de vías urinarias. Se definió ecografía normal cuando fue descrito en el informe como riñones y vías urinarias sin alteraciones. Todas las demás alteraciones encontradas (quistes, cortical adelgazada, cálculos...) se interpretaron como anomalías.

### **2. Etiología de la hepatopatía y causa de trasplante**

La indicación del trasplante se agrupó en dos categorías según la presencia o no de cirrosis. Los pacientes con cirrosis se clasificaron como con o sin hepatocarcinoma, independientemente de la etiología que le hubiera causado la cirrosis. En el grupo de pacientes sin cirrosis se incluyeron los pacientes con tumores no hepatocarcinomas (colangiocarcinoma y hepatoblastoma) y las hepatitis agudas fulminantes.

### **3. Infección por VHB.**

La infección activa por VHB se consideró como la presencia de antígeno de superficie del VHB positivo. La infección pasada por virus B fue considerada como la presencia de anticuerpo contra el antígeno del núcleo del VHB positivo y antígeno de superficie negativo.

4. Infección por VHC.

Se consideró infección por VHC la presencia anticuerpos anti-VHC positivo. Se recogió la viremia del VHC en los casos en los que estuvo disponible este dato.

5. Estado funcional de la enfermedad hepática.

El estado funcional de la enfermedad hepática se midió por la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (82) en los pacientes con cirrosis.

6. Factores de riesgo cardiovascular.

Se recogieron los FRCV pretrasplante (diabetes y tratamiento, dislipemia, HTA e hiperuricemia), al mes, al sexto mes y al año postrasplante.

- *Diabetes mellitus:*

Se definió diabetes mellitus, siguiendo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes de 2012, como la existencia de glucemia plasmática, al azar, mayor o igual de 200mg/dl, glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126mg/dl en dos determinaciones o aquellos pacientes que en ausencia de alteraciones de la glucemia alterada estaban recibiendo tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

- *Hipertensión arterial:*

Se definió hipertensión arterial como cifras de tensión arterial mayor o igual a 140mmHg de presión arterial sistólica y/o 90mmHg de presión arterial diastólica. Por otra parte, se consideraron hipertensos todos aquellos pacientes que manteniendo cifras de tensión dentro de la normalidad, estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo.

- *Dislipemia:*

Se definió dislipemia como la presencia de cifras de colesterol total mayor o igual a 200mg/dl en al menos dos determinaciones o estar recibiendo tratamiento hipolipemiente.

- *Hiperuricemia:*

Se definió hiperuricemia cuando se presentaban valores de ácido úrico mayor o igual a 7mg/dl en dos determinaciones, o cuando el paciente estaba recibiendo tratamiento hipouricemiante.

- *Alcohol:*

Se consideró consumo de alcohol perjudicial en todo aquel paciente que en la historia clínica lo indicara.

- *Tabaco:*

Se consideró tabaquismo cuando en la historia clínica viniera recogido en antecedentes personales como fumador o exfumador.

- *Índice de masa corporal:*

Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo según la fórmula:

$IMC = \text{masa} / \text{talla}^2$  (Kg/m<sup>2</sup>). Los pacientes se clasificaron como con:

- Bajo peso:  $IMC < 18,5$  Kg/m<sup>2</sup>
- Peso ideal:  $IMC = 18,5 - 24,99$  Kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso:  $IMC = 25 - 29,99$  Kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad:  $IMC = \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>

## 7. Inmunosupresión al trasplante.

El protocolo de inmunosupresión utilizado en la población sufrió variaciones a lo largo del tiempo, dependiendo de la disponibilidad de nuevos medicamentos, o de diferentes ensayos clínicos en ese momento. La inmunosupresión inicial se realizó con pautas basadas en ciclosporina o en tacrolimus asociados a azatioprina o a MMF con o sin prednisona. A partir de 1994, la triple terapia convencional (ciclosporina más azatioprina y prednisona) comenzó a alternarse con la doble terapia de tacrolimus y prednisona. En 1995, con la sustitución de la ciclosporina convencional por la ciclosporina en microemulsión, se dejó de emplear ciclosporina intravenosa. En 1997, en determinados pacientes se comenzó a emplear triple terapia con ciclosporina en microemulsión, prednisona y MMF. Al final de la década de los noventa se comenzaron a emplear los anticuerpos antireceptor de interleucina-2, anticuerpos antilinfocitarios monoclonales tipo OKT3 y el sirolimus.



Se recogieron las pautas de inmunosupresión de inicio. Los inmunosupresores principales así como los niveles de tacrolimus y ciclosporina en sangre total y las dosis administradas de corticoides y MMF se recogieron al mes, al sexto mes y al año postrasplante.

8. Rechazo agudo del injerto:

Se consideró como rechazo agudo confirmado cuando existió confirmación histológica. La alteración de la bioquímica hepática en las que se excluyó otra causa y que se normalizó tras la intensificación de la inmunosupresión se definió como probable rechazo agudo.

## **III. ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL TGF BETA-1.**

---

### **III. 1. Procedencia de las muestras de ADN**

Las muestras de ADN empleadas en este estudio proceden de colecciones archivadas en el Biobanco del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM) preservadas a -80°C. A los pacientes incluidos en el estudio de los que no se disponía de muestra de ADN, y que permanecían en seguimiento en nuestro centro, se les extrajo una muestra de sangre periférica, previo consentimiento informado, para el aislamiento de ADN genómico mediante el uso de productos comerciales, según las instrucciones del fabricante (“DNA isolation kit for mammalian blood”. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).

### **III. 2. Selección de polimorfismos del TGF beta-1**

Se han analizado dos polimorfismos de sustitución de un único nucleótido en el gen del *TGF beta-1*: +869C>T (rs1800470) y +915G>C (rs1800471). Estos polimorfismos se han seleccionado por tener una implicación fenotípica y haberse encontrado asociado a diferentes enfermedades en diversas poblaciones.

### **III.3. Análisis de polimorfismos**

Los polimorfismos de TGF beta-1 se analizaron mediante el kit comercial “LIFECODES Cytokine-SSO Typing” (Tepnel Molecular Diagnostics, Stamford, CT, USA). Este método está basado en la hibridación de productos de PCR de cadena sencilla con sondas específicas unidas a microesferas fluorescentes distinguibles entre sí por la intensidad de fluorescencia que emite cada una de ellas, diseñadas para ser analizadas con el sistema Luminex®. Por otra parte, los cebadores utilizados en la reacción de amplificación están marcados con biotina, que tras ser incubados con estreptavidina unida a ficoeritrina, emite fluorescencia que será cuantificada por este sistema Luminex®, permitiendo así conocer la cantidad relativa de producto

amplificado unido a cada sonda. De esta manera, en una misma reacción se pueden analizar simultáneamente diferentes polimorfismos en una sola muestra.

La amplificación de ADN se realizó mediante PCR múltiple, conteniendo los cebadores para los dos polimorfismos, 100 ng de ADN genómico y 1U de ADN polimerasa (Taq ADN polymerase; GE Healthcare) en un volumen final de 20 µl de la mezcla de reacción incluida en el kit. Las condiciones de la reacción incluían un paso inicial de desnaturalización a 95°C durante 5 minutos, seguido de 32 ciclos conteniendo tres etapas consecutivas de desnaturalización a 95°C durante 30 segundos, unión de los cebadores a los moldes durante 45 segundos a 60°C en los 8 primeros ciclos y a 63°C en los ciclos restantes, y polimerización a 72°C durante 45 segundos. Después de estos 32 ciclos, la reacción continuó con una extensión final de 15 minutos a 72°C. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador “GeneAmp PCR system 2700” (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

La reacción de hibridación se realizó en placas de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 5 µl del producto amplificado con 15 µl de una mezcla conteniendo las sondas específicas para cada polimorfismo. Esta reacción, que se llevó a cabo en el mismo termociclador utilizado para la amplificación, incluía un paso inicial de desnaturalización a 97°C durante 5 minutos, seguido de una incubación a 47°C durante 30 minutos. Este producto de hibridación se mantuvo a 56°C durante 10 minutos, tras los que se añadió a cada pocillo una solución de estreptavidina. Las muestras se analizaron dentro de los siguientes 90 minutos en el sistema Luminex-100 y la asignación de alelos se realizó con el programa informático “Quick-type for Lifematch” versión 2.2.0 (Tepnel Molecular Diagnostics).

## IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Las variables cuantitativas se expresan como media ( $\bar{x}$ ) y desviación estándar (DE) o mediana (me) y rango, mientras que para la descripción de las variables cualitativas se emplearon medidas de frecuencia en número de casos y porcentaje (%).

Se realizó un análisis univariante para estudiar la asociación de las variables demográficas, clínicas y de los distintos polimorfismos estudiados con la presencia de enfermedad renal al sexto mes y al año.

La asociación de las variables cuantitativas con la variable resultado se estudió mediante la prueba T de Student. Para estudiar la asociación de las variables cualitativas con la variable resultado, se empleó la prueba Chi cuadrado de Pearson para tablas de contingencia 2x3, y se aplicó la corrección de continuidad de Yates o la prueba exacta de Fisher de dos colas para tablas de contingencia 2x2. La fuerza de la asociación de las variables estadísticamente significativas se estimó mediante el uso de *odds ratio* (OR) y los límites exactos de los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Posteriormente, se realizó un estudio multivariante incluyendo las variables que habían mostrado asociación con enfermedad renal al sexto mes y al año con una  $p < 0.1$  mediante un modelo de regresión logística.

Para el análisis de la supervivencia actuarial, se realizaron las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier, y se compararon las curvas de supervivencia en función del desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año. La comparación de las curvas se realizó mediante la prueba estadística Log-Rank.

En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula con un error alfa de 0,05 ( $p < 0,05$ )  
Todos los estudios estadísticos se realizaron utilizando el programa informático SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## **V. ASPECTOS ÉTICOS**

---

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUPHM (acta nº 264, 23 de marzo de 2011, y enmienda en acta nº 267, 27 de junio de 2011). Todos los pacientes sometidos a trasplante hepático en nuestro centro, firman un consentimiento informado que incluye un apartado en el que se autoriza al grupo al uso de datos clínicos con fines investigadores. Este estudio no supuso riesgo alguno para la salud de los pacientes participantes en él. No se llevó a cabo durante el mismo ninguna intervención, ni produjo en forma alguna, por su naturaleza retrospectiva, modificación de la práctica clínica de sus médicos responsables, que fueron distintos del investigador. Se preservó en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento agregado de los mismos y la codificación de los nombres a través de combinaciones numéricas distintas del número de historia clínica.

Respecto al análisis de los polimorfismos en muestras de sangre de los pacientes, el Comité Ético de Investigación Clínica del HUPHM dictaminó su permiso para la utilización de muestras archivadas en el Biobanco del HUPHM (acta nº 0030), con fecha 9 de marzo de 2015. En aquellos pacientes de los que no se dispuso de muestra en el Biobanco, se procedió a la extracción de sangre periférica, previa firma de consentimiento informado.

## 4. RESULTADOS

---

### INDICE RESULTADOS

#### I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

I. 1. Características demográficas y estado serológico del receptor.....	35
I. 2. Indicación de trasplante.....	35
I. 3. Estado funcional de la enfermedad hepática pretrasplante.....	38
I. 4. Distribución de los polimorfismos genéticos de <i>TGF beta-1</i> .....	39

#### II. EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE

II. 1. Régimen inmunosupresor.....	40
II. 2. Factores de riesgo cardiovascular.....	42
II. 3. Función renal.	
II. 3. 1. Creatinina y filtrado glomerular.....	44
II. 3. 2. Estadios de función renal.....	45
II. 3. 3. Enfermedad renal.....	46

#### III. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE

III. 1. Factores demográficos.....	48
III. 2. Enfermedad hepática.....	48
III. 3. Inmunosupresión.....	49
III. 4. Factores de riesgo cardiovascular durante el primer año postrasplante.....	49
III. 5. Evolución de la función renal.....	54
III. 6. Polimorfismos de <i>TGF beta-1</i> .....	57
III. 7. Análisis multivariante de los factores de riesgo pretrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año.....	59
III. 8. Análisis multivariante de los factores de riesgo al mes postrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año.....	59

#### **IV. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO**

<b>IV. 1. Función renal a largo plazo.....</b>	<b>61</b>
<b>IV. 2. Impacto de los polimorfismos de <i>TGF beta-1</i> en la enfermedad a largo plazo.....</b>	<b>64</b>
<b>IV. 3. Supervivencia a largo plazo.....</b>	<b>64</b>
<b>IV. 4. Causas de muerte.....</b>	<b>65</b>

#### **V. RESUMEN DE RESULTADOS**

<b>V. 1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....</b>	<b>67</b>
--	-----------

<b>V. 2. ENFERMEDAD RENAL.....</b>	<b>67</b>
------------------------------------	-----------

#### **V. 3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL AL SEXTO MES Y AL AÑO.**

<b>V. 3. 1. Factores demográficos.....</b>	<b>67</b>
<b>V. 3. 2. Inmunosupresión.....</b>	<b>68</b>
<b>V. 3. 3. Factores de riesgo cardiovascular.....</b>	<b>68</b>
<b>V. 3. 4. Evolución de la función renal.....</b>	<b>68</b>
<b>V. 3. 5. Polimorfismos de <i>TGF beta-1</i>.....</b>	<b>69</b>
<b>V. 3. 6. Análisis multivariante de los factores de riesgo en el momento del trasplante.....</b>	<b>69</b>

#### **V. 4. INFLUENCIA A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE**

<b>V. 4. 1. Enfermedad renal a largo plazo.....</b>	<b>69</b>
<b>V. 4. 2. Supervivencia .....</b>	<b>70</b>

# I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el período del estudio 432 pacientes recibieron consecutivamente un primer trasplante hepático en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. Se excluyeron 163 pacientes por diferentes razones (figura 1). Los 269 pacientes restantes fueron la población de estudio, lo que suponía un 62.3% de los pacientes trasplantados. Dado que el objetivo del estudio era analizar la incidencia de ERC en el primer año postrasplante, si no se tienen en cuenta los 86 pacientes que se excluyeron por tener un seguimiento menor de 1 año, la muestra analizada supone un 77.7% (269/346) de la población total trasplantada con una supervivencia mayor de un año.

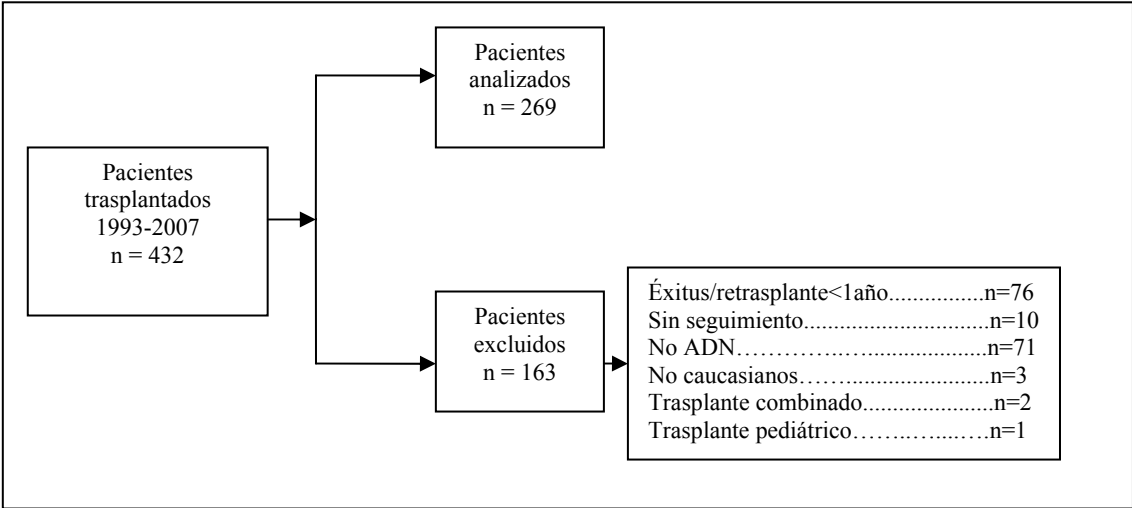


Figura 1. Diagrama de distribución de los pacientes con trasplante hepático incluidos y excluidos del análisis.

## I. 1. Características demográficas y estado serológico del receptor

Las características demográficas y el estado serológico del receptor se resumen en la tabla 1.



**Tabla 1. Características demográficas y estado serológico de los pacientes.**

		<b>Población total analizada n=269 [n (%)]</b>
<b>Datos demográficos</b>		
Edad al trasplante	[años (media±DE)]	49,6±11,1
Sexo		
Varón		190 (70,6%)
Mujer		79 (29,4%)
<b>Estado serológico receptor</b>		
VHB activa		28 (10,4%)
VHB pasada		35 (13%)
VHC		135 (50,2%)
VHD		7 (2,6 %)

VHB: Virus de hepatitis B; VHC: Virus de hepatitis C; VHD: Virus de hepatitis D.

La edad media al trasplante fue 49,6 ±11,1 años (rango: 18-69 años) y 190 (70,6%) pacientes fueron varones.

Veintiocho (10,4%) pacientes presentaban datos serológicos de infección activa por virus B (antígeno de superficie del VHB positivo), 35 (13%) infección pasada por virus B (anticuerpo contra el antígeno del núcleo del VHB positivo y antígeno de superficie negativo) y 135 (50,2%) pacientes presentaban datos serológicos de infección por virus C (anticuerpos anti-VHC positivo). La viremia pretrasplante se detectó en cuatro de los veintiocho pacientes con infección crónica por VHB y en 47 de los 135 pacientes con anticuerpos anti-VHC positivo. En 88 pacientes con VHC y 24 con VHB se desconoce este dato debido a que se trata de una cohorte antigua y la técnica de detección de viremia VHB y VHC no se disponía en ese momento. Siete pacientes tenían serología positiva para el virus de la hepatitis D (VHD).

## **I. 2. Indicación de trasplante**

La indicación de trasplante se muestra en la tabla 2. La mayoría de los pacientes (n=259; 96,3%) presentaban cirrosis. De éstos, la cirrosis descompensada fue la indicación de trasplante en 206 (76,6%) y el HCC en los 53 (19,7%) pacientes restantes. Entre los pacientes trasplantados por cirrosis, la etiología más común fue la infección crónica por VHC en 92 (34,2%) pacientes, seguido de cirrosis alcohólica en 55 (20,5%) pacientes. De los 53 (19,7%) pacientes con cirrosis trasplantados por HCC, éste fue

sobre cirrosis VHC en 34 (12,6%), cirrosis alcohólica en 12 (4,5%) y cirrosis por VHB en 7 (2,6%) pacientes. En los pacientes trasplantados por otras causas, sin cirrosis, en 5 (1,8%) pacientes la indicación fue colangiocarcinoma en 4 (1,5%) hepatitis aguda fulminante, y en uno hepatoblastoma.

**Tabla 2. Indicación de trasplante.**

<b>Causa de trasplante</b>		<b>Población analizada n=269 [n (%)]</b>
<b>Cirrosis</b>		<b>259 (96,3%)</b>
	VHC	92 (34,2%)
	Hepatocarcinoma	53 (19,7%)
	Alcohol	55 (20,5%)
	Colestásica/autoinmune	32 (11,9%)
	VHB	14 (5,2%)
	Criptogenética	6 (2,2%)
	Budd-Chiari	2 (0,7%)
	Sarcoidosis	2 (0,7%)
	Déficit alfa1 antitripsina	1 (0,4%)
	Hemocromatosis	1 (0,4%)
	Fibrosis hepática congénita	1 (0,4%)
<b>Otras</b>		<b>10 (3,7%)</b>
<b>Tumor (no HCC)</b>		<b>6 (2,2%)</b>
	Colangiocarcinoma	5 (1,9%)
	Hepatoblastoma	1 (0,4%)
<b>Hepatitis aguda fulminante</b>		<b>4 (1,5%)</b>
	VHC	2 (0,7%)
	VHB	1 (0,4%)
	Hepatitis autoinmune	1(0,4%)

VHB: Virus de hepatitis B; VHC: Virus de hepatitis C

De los 135 pacientes con infección crónica por VHC, 92 (68,1%) tenían cirrosis, 34 (25,2%) tenían HCC y dos (1,5%) pacientes presentaron hepatitis aguda fulminante. Entre los 51 (19%) pacientes que se trasplantaron por otras causas (enfermedad colestásica, déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, hepatitis autoinmune y colangiocarcinoma) se detectó infección por VHC en siete (5,2%) casos.

En cuanto a los 28 (10,4%) pacientes con infección crónica por VHB, en 14 (50%) casos la cirrosis fue motivo de trasplante, en 7 (25%) el HCC. Tres pacientes estaban coinfectados con VHC (10,7%), en dos (10,7%) estaba asociado a alcohol (7,1%), en uno a cirrosis biliar primaria (3,5%) y otro (3,5%) a hepatitis aguda fulminante. De los 7

pacientes con serología positiva para VHD, la indicación de trasplante fue cirrosis por VHB en 5, HCC con cirrosis por VHB en uno y cirrosis por VHC asociada a VHB y alcohol en otro.

En algunos casos los pacientes presentaron varias causas para el desarrollo de cirrosis. De los 92 pacientes que se trasplantaron por cirrosis por VHC, 30 (32,6%) tenían cirrosis enólica asociada, dos (2,1%) pacientes coinfección con VHB y en uno (1,1%) coinfección por VHC, VHB y VHD.

### I. 3. Estado funcional de la enfermedad hepática pretrasplante

En el momento del trasplante, de los 259 pacientes con cirrosis, 22 (8,5%) pacientes presentaban un estadio funcional Child-Turcotte-Pugh clase A, 151 (58,3%) clase B y 86 (33,2 %) clase C. En 17 (6,6%) de los pacientes con estadio funcional A, la indicación de trasplante fue HCC. La media de puntuación de todos los pacientes fue de  $8,78 \pm 4,76$  puntos. Los datos se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Clase funcional de la enfermedad hepática según la clasificación de Child–Turcotte-Pugh.**

Clase	Sólo cirrosis n=206 [n (%)]	Cirrosis con HCC n=53 [n (%)]	Todos los pacientes n=259[n (%)]
<b>A</b>	<b>5 (1,9%)</b>	<b>17 (6,6%)</b>	<b>22 (8,5%)</b>
5	1 (0,4%)	6 (2,3%)	7 (2,7%)
6	4 (1,5%)	11 (4,3%)	15 (5,8%)
<b>B</b>	<b>124 (47,9%)</b>	<b>27 (10,4%)</b>	<b>151 (58,3%)</b>
7	24 (9,3%)	7 (2,7%)	31 (12%)
8	55 (21,2%)	5 (1,9%)	60 (23,2%)
9	45 (17,4%)	15 (5,8%)	60 (23,2%)
<b>C</b>	<b>77 (29,7%)</b>	<b>9 (3,5%)</b>	<b>86 (33,2%)</b>
10	41 (15,8%)	6 (2,3%)	47 (18,1%)
11	20 (7,7%)	2 (0,8%)	22 (8,5%)
12	14 (5,4%)	1 (0,4%)	15 (5,8%)
13	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
14	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
<b>Estadio funcional [puntos (media <math>\pm</math> DE)]</b>	<b>9,06<math>\pm</math>1,55</b>	<b>7,81<math>\pm</math>1,84</b>	<b>8,78<math>\pm</math>4,76</b>

HCC: hepatocarcinoma.

#### I. 4. Distribución de los polimorfismos genéticos de *TGF beta-1*

La distribución de los polimorfismos genéticos de *TGF beta-1* en las posiciones +869 y +915 se muestran en la tabla 4. El genotipo heterocigoto CT en la posición +869 fue el más representado en la población. Con respecto al polimorfismo en la posición +915, sólo 47 (17,5%) pacientes eran portadores del alelo variante C, y no había ningún homocigoto CC.

**Tabla 4. Distribución de los polimorfismos de TGF beta-1 en la población estudiada.**

Polimorfismos de TGF beta-1	Población analizada n=269 [n (%)]
<b>Posición +869</b>	
CC	44 (16,4%)
CT	142 (52,8%)
TT	83 (30,9%)
<b>Posición +915</b>	
GG	222 (82,5%)
CG	47 (17,5%)

TGF beta-1: *Transforming growth factor beta-1*.

## II. EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE

---

### II. 1. Régimen inmunosupresor

La inmunosupresión inicial postrasplante se basó en regímenes con un ICN (ciclosporina o tacrolimus) asociado a esteroides (n=206), azatioprina (n=97), MMF (n=55), anticuerpos anti-receptor de la interleucina-2 (Basiliximab y Daclizumab; n=38), OkT3 (n=5) y/o sirolimus (n=3) en pauta variable dependiendo del protocolo utilizado a lo largo del período de estudio. El ICN fue ciclosporina en 115 (42,8%) pacientes y tacrolimus en los 154 (57,2%) restantes.

Las combinaciones de los inmunosupresores más importantes durante el primer año y los niveles de ICN se muestran en la tabla 5 y figura 2.

Todos los pacientes mantuvieron el mismo ICN durante el primer año, excepto siete pacientes. En seis, se cambió de ciclosporina a tacrolimus; en cuatro pacientes en el primer mes, en uno entre el primer y el sexto mes y en otro entre el 6º mes y el año. Sólo se realizó cambio de tacrolimus a ciclosporina en un paciente en el primer mes. Al año, cuatro pacientes recibían un régimen de inmunosupresión libre de ICN.

Los niveles de ciclosporina y tacrolimus en sangre total fueron mayores al inicio del trasplante con progresiva disminución durante el primer año. Los pacientes presentaban una media de niveles de ciclosporina al mes de  $347,99 \pm 153,1$  ng/dl que al año se redujo a la mitad. En cuanto a tacrolimus, los niveles medios al mes fueron de  $10,67 \pm 4,95$  ng/dl con leve disminución a los seis meses y posterior reducción de dos puntos al año.

En cuanto al tratamiento con esteroides, 227 (84,4%) pacientes recibieron esteroides asociado a ICN con posterior pauta descendente y supresión. Al primer mes, el 6% de los pacientes habían suprimido el tratamiento esteroideo y al año el 42% de la población estudiada se encontraba libre de esteroides.

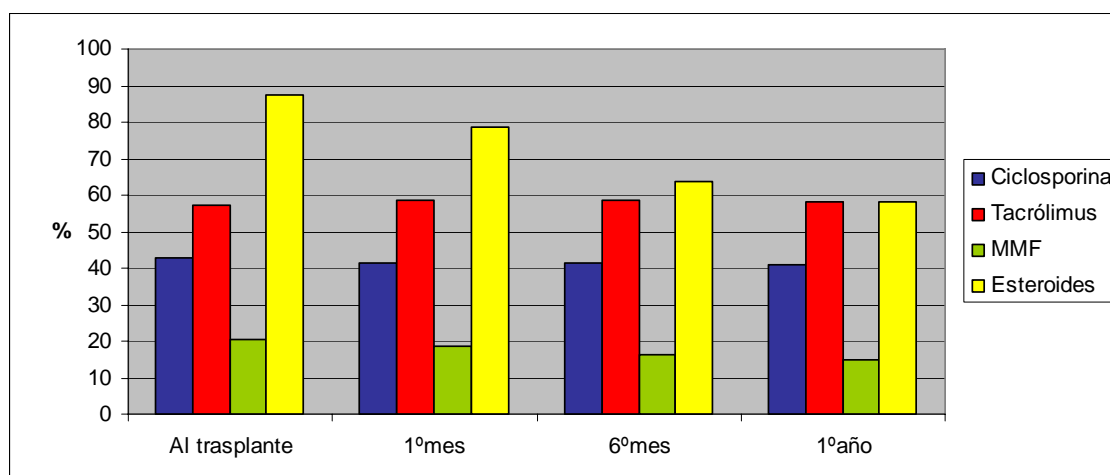
La asociación de MMF e ICN se introdujo en 55 (20,4%) pacientes al inicio del trasplante, en la mayoría asociado a tacrolimus (n=46). Al año, la proporción de pacientes que mantenían esta asociación se redujo al 14,9%, (sólo un caso con

ciclosporina y los restantes con tacrolimus). La dosis media de MMF que recibieron los pacientes fue progresivamente menor, inicialmente de  $1833 \pm 347$  mg y al año  $1615 \pm 506$  mg.

**Tabla 5. Tratamiento inmunosupresor en primer año postrasplante.**

Inmunosupresores	Al trasplante n=269 [n (%)]	1º mes n=269 [n (%)]	6º mes n=269 [n (%)]	1º año n=269 [n (%)]
<b>Ciclosporina</b>	115 (42,8%)	112 (41,6%)	111 (41,3%)	110 (40,9%)
<b>Tacrolimus</b>	154 (57,2%)	157 (58,4%)	158 (58,7%)	155 (57,6%)
<b>ICN + MMF</b>	55 (20,4%)	50 (18,6%)	43 (16,4%)	40 (14,9%)
<b>ICN + Esteroides</b>	227 (84,4%)	211 (78,4%)	172 (63,9%)	156 (58%)
<b>Libres de ICN:</b>				
<b>MMF</b>	0	0	0	1 (0,4%)
<b>MMF+Esteroides</b>	0	0	0	1 (0,4%)
<b>Sirolimus</b>	0	0	0	1 (0,4%)
<b>MMF+ Sirolimus</b>	0	0	0	1 (0,4%)
<b>Niveles ciclosporina [ng/dl (media ± DE)]</b>	-	347,99±153,1	239,91±91,16	187,49±72,58
<b>Niveles de tacrolimus [ng/dl (media ± DE)]</b>	-	10,67±4,95	10,21±4,48	8,54±3,46

ICN: Inhibidores de la calcineurina; MMF: Micofenolato mofetil



**Figura 2. Evolución del tratamiento inmunosupresor en el primer año postrasplante.**  
MMF, micofenolato mofetil.

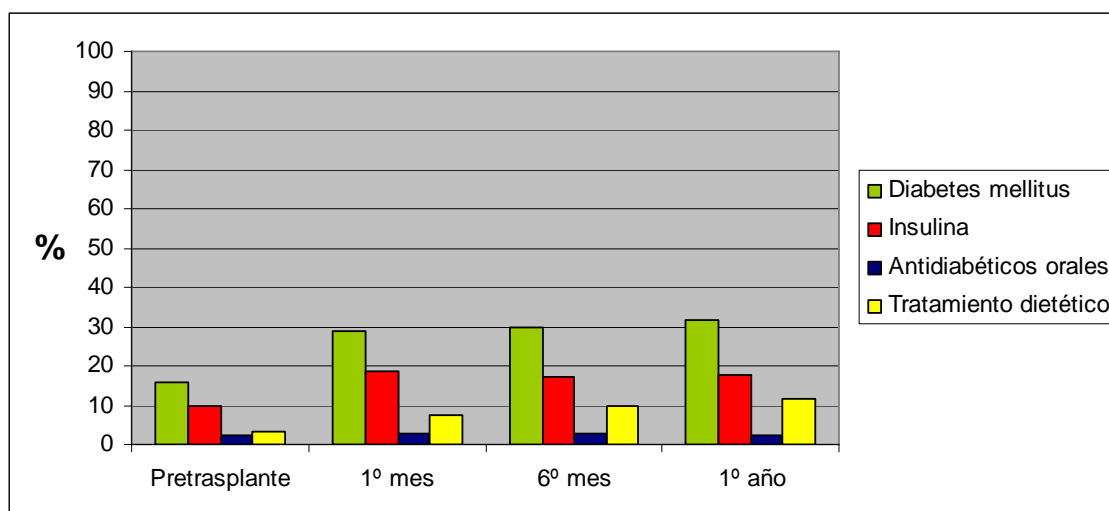
Ciento treinta y cinco (50,2%) pacientes recibieron bolos de esteroides para tratamiento de rechazo agudo del injerto (diagnóstico clínico, posible diagnóstico), y 27 (20%) de ellos recibieron además tratamiento con anticuerpos monoclonales OkT3 por rechazo (confirmado histológicamente) resistente a esteroides.

## **II. 2. Factores de riesgo cardiovascular**

Ciento veintinueve (48%) pacientes presentaban una historia de tabaquismo y 122 (45,3%) pacientes de consumo perjudicial de alcohol antes del trasplante. Un paciente tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. La media de IMC, en los 246 pacientes de los que se disponía de este dato, era de  $25,1 \pm 3,4$  Kg/m<sup>2</sup>. Veintinueve (11,8%) pacientes presentaban obesidad, 87 (35,4%) sobrepeso, 122 (49,6%) se encontraban dentro de los límites normales y 8 (3,3%) pacientes presentaban bajo peso.

La presencia de diabetes mellitus, HTA, dislipemia e hiperuricemia fue modificándose después del trasplante como se describe a continuación.

Cuarenta y dos (15,6%) pacientes presentaban diabetes mellitus antes del trasplante y la incidencia se duplicó al mes, manteniéndose constante a los seis meses y al año postrasplante (figura 3). En cuanto al tratamiento, antes del trasplante la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus estaban recibiendo tratamiento con insulina. La proporción de pacientes que recibían tratamiento con insulina aumentó durante el primer mes del trasplante, para presentar un leve descenso y posterior estabilización al año, aumentando la proporción de pacientes que no precisaron tratamiento farmacológico y/o se mantuvieron con dieta. El número de pacientes tratados con antidiabéticos orales se mantuvo prácticamente estable a lo largo del primer año postrasplante.



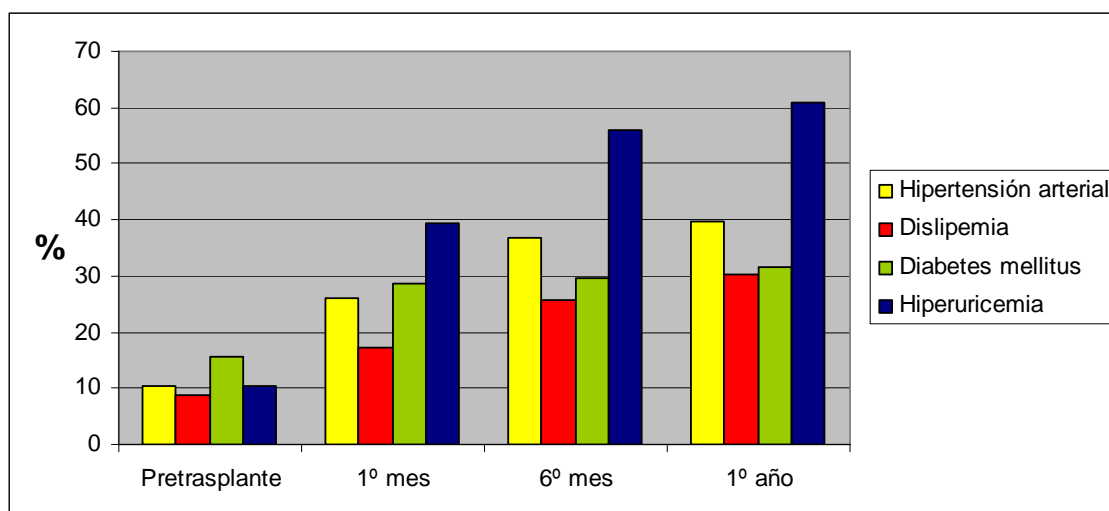
**Figura 3. Incidencia de diabetes mellitus y su tratamiento durante el primer año postrasplante.**

Veintiocho pacientes (10,4%) presentaban diagnóstico de HTA antes del trasplante. Durante el primer año del trasplante se observó un aumento progresivo, más acusado en el primer mes, con la aparición de 40 (14,5%) casos de novo, con posterior incremento más paulatino (figura 4).

Veinticuatro (8,9%) y 28 (10,4%) pacientes tenían dislipemia e hiperuricemia pretrasplante, respectivamente. Durante el primer año postrasplante, la incidencia aumenta progresivamente, triplicándose en el caso de dislipemia y hasta seis veces más para hiperuricemia al año (figura 4).

A pesar del incremento en la incidencia de diabetes mellitus y de dislipemia durante el primer año postrasplante, la media de los niveles plasmáticos de glucosa y de colesterol se mantuvo estable, mientras que los niveles de ácido úrico aumentaron ligeramente (tabla 6)





**Figura 4. Evolución de los factores de riesgo cardiovascular durante el primer año postrasplante**

**Tabla 6. Niveles de glucosa, colesterol y ácido úrico tras el trasplante.**

	1º mes	6º mes	1º año
Glucosa [mg/dl(media±DE)]	108±38	108,3±33,4	108,8 ± 36,7
Colesterol [mg/dl(media±DE)]	173,6±53,8	176±51,6	170,9±44,9
Ac. Úrico [mg/dl(media±DE)]	6,6±2,16	7±1,8	7,9±1,9

## II. 3. Función renal.

### II. 3. 1. Creatinina y filtrado glomerular.

Se recogieron los niveles plasmáticos de creatinina en el momento del trasplante, y al mes, sexto mes y al año después del trasplante. De un paciente no se dispuso del dato de creatinina al mes y de cinco pacientes a los seis meses postrasplante. Por tanto el total de pacientes en los que se analizó la función renal pretrasplante y al año postrasplante fue de 269 pacientes, de 268 pacientes al mes, y de 264 pacientes a los seis meses. La media de creatinina sérica en el momento del trasplante fue de  $1 \pm 0,7$  mg/dl aumentando a  $1,3 \pm 0,5$  mg/dl al primer mes del trasplante, para mantenerse estable posteriormente. La media de FG estimado mediante la fórmula MDRD4 era de  $89,1 \pm 31,9$  ml/min/  $1,73\text{m}^2$  pretrasplante con una disminución más pronunciada en el primer mes, de  $20,7$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ , y posterior estabilización. Los datos de evolución de función renal se encuentran recogidos en la tabla 7.

**Tabla 7. Niveles de creatinina y función renal durante el 1º año postrasplante.**

	<b>Pretrasplante</b> <b>n=269</b> <b>[n (%)]</b>	<b>1º mes</b> <b>n=268</b> <b>[n (%)]</b>	<b>6º mes</b> <b>n=264</b> <b>[n (%)]</b>	<b>1º año</b> <b>n=269</b> <b>[n (%)]</b>
<b>Creatinina</b> <b>[mg/dl (media±DE)]</b>	1±0,7	1,3±0,5	1,3±0,4	1,3±0,4
<b>FG [ml/min/1.73m²</b> <b>(media±DE)]</b>	89,1 ±31,9	68,4±28,4	64,5±21,7	63,1±20,8
<b>Estadio 1</b> FG >90 ml/min/1.73m²	124 (46,1%)	41 (15,3%)	35 (13,3%)	26 (9,7%)
<b>Estadio 2</b> FG 89-60 ml/min/1.73m²	109 (40,5%)	121 (45,1%)	107 (40,5%)	125 (46,5%)
<b>Estadio 3</b> FG 59-30 ml/min/1.73m²	30 (11,2%)	99 (36,9%)	113 (42,8%)	112 (41,6%)
<b>Estadio 4</b> FG 29-15 ml/min/1.73m²	6 (2,2%)	5 (1,9%)	9 (3,4%)	6 (2,2%)
<b>Estadio 5</b> FG <15 ml/min/1.73m²	0	2 (0,7%)	0	0
<b>Proteínas en orina</b> [g/dl <b>(media ± DE)]</b>	0.04±0.3	0.07±0,2	0,02±0,1	0.1±0,5
<b>Cilindros</b>	3 (2,4%)	7 (7,1%)	4 (5%)	9 (12,5%)
<b>Hematíes</b> <b>(microhematuria)</b>	18 (14,2%)	10 (10,1%)	5 (6,3%)	8 (11,1%)

Datos disponibles en 127 pacientes pretrasplante, 99 en el 1º mes, 79 en el 6º mes y 82 al año.

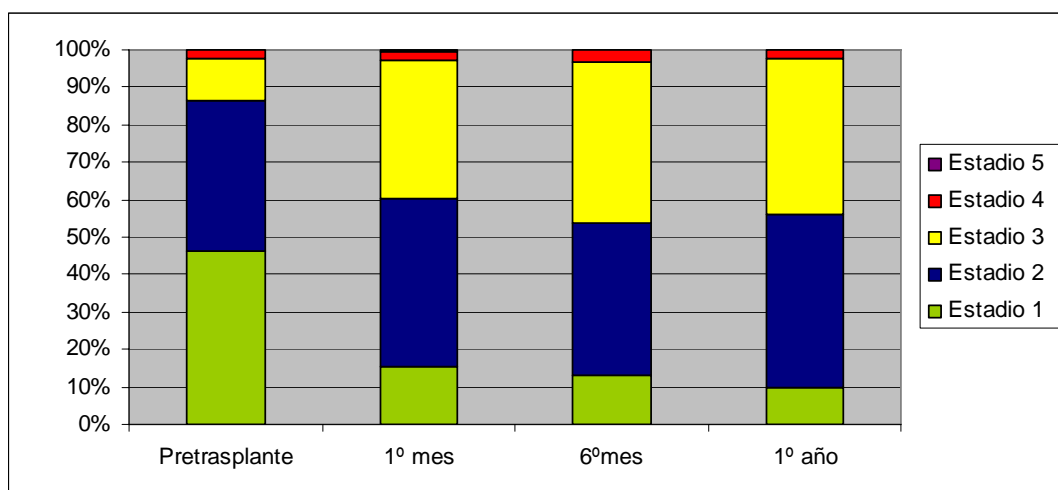
FG: filtrado glomerular.

### **II. 3. 2. Estadios de función renal**

Antes del trasplante, los pacientes se encontraban en su mayoría en estadios 1 y 2 de función renal basados en el FG (tabla 7). Treinta y seis (13,4%) pacientes se encontraban en estadios más avanzados (estadios 3 y 4), de los cuáles, 6 (2,2%) tenían un FG menor de 30 ml/min/1.73m (estadio 4). Ningún paciente tenía criterios para diálisis (estadio 5) antes del trasplante. Tras el trasplante se observan variaciones en las proporciones de pacientes en los diferentes estadios, produciéndose de forma más acusada en el primer mes. La proporción de pacientes en estadio 1 presenta un descenso del 30,8% que continúa disminuyendo a lo largo del año de forma más discreta. Donde se objetiva un aumento acusado al primer mes es en el estadio 3, con un incremento del 25,7% y posterior estabilización al año. De forma puntual, se observa enfermedad renal muy severa con criterios para iniciar terapia sustitutiva renal al primer mes en dos

pacientes, con posterior recuperación y mantenimiento de la función renal al primer año. La evolución de la distribución de pacientes por estadios de función renal se muestra en la figura 5.

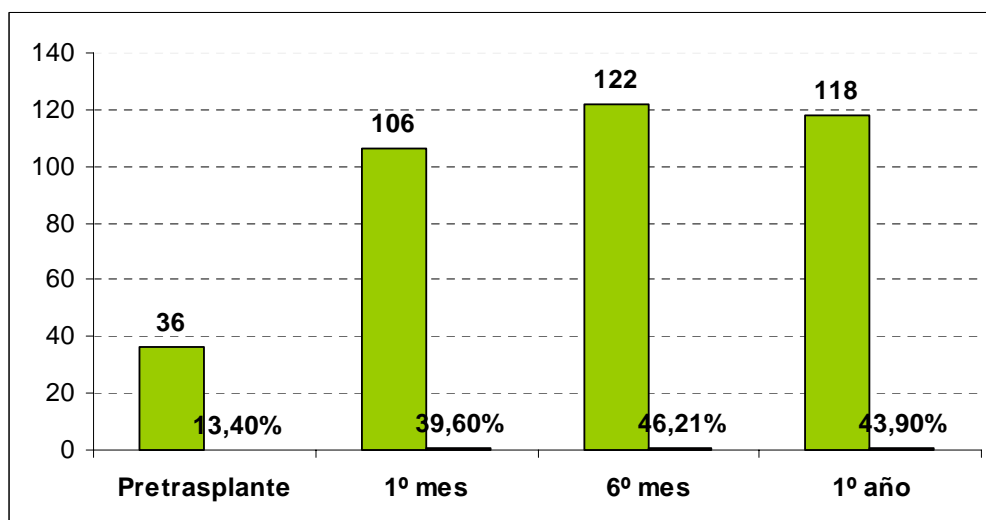
La analítica de orina estuvo disponible en 127 pacientes pretrasplante, en 99 pacientes al primer mes, en 79 al sexto mes y en 82 al año. Los datos de proteinuria, hematuria y cilindruria se muestran en la tabla 7.



**Figura 5. Evolución de distribución de pacientes por estadios de función renal.**

### **II. 3. 3. Enfermedad renal.**

La evolución de la incidencia de enfermedad renal considerada como  $FG < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> se muestra en la figura 6.



**Figura 6. Evolución de incidencia de enfermedad renal en el primer año postrasplante.**

Treinta y seis (13,4%) pacientes presentaron enfermedad renal previa a la realización del trasplante. La incidencia de enfermedad renal aumenta de forma progresiva tras el trasplante, pero en el primer mes se produce de forma más llamativa, triplicándose la proporción. De los 106 (39,6%) pacientes con enfermedad renal al primer mes, 84 (31,3%) tenían un  $FG > 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> antes del trasplante, presentando así, enfermedad renal de novo. Al sexto mes sigue aumentado la incidencia de enfermedad renal con 122 (46,2%) casos que disminuye levemente al año. La evolución de la incidencia de enfermedad renal de novo comparada con enfermedad renal total se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Evolución de la incidencia de enfermedad renal total y enfermedad renal de novo.**

	<b>Pretrasplante</b> <b>n=269</b> <b>[n (%)]</b>	<b>1º mes</b> <b>n=268</b> <b>[n (%)]</b>	<b>6º mes</b> <b>n=264</b> <b>[n (%)]</b>	<b>1º año</b> <b>n=269</b> <b>[n (%)]</b>
<b>Función renal normal</b>	233 (86,6%)	162 (60,5%)	142 (53,8%)	151 (56,1%)
<b>Enfermedad renal</b>	36 (13,4%)	106 (39,5%)	122 (46,2%)	118 (43,9%)
<b>ER pretrasplante</b>	-	22 (8,2%)	27 (10,2%)	27 (10%)
<b>ER de novo</b>	-	84 (31,3%)	95 (36%)	91 (33,8%)

ER: enfermedad renal

De los 36 pacientes con enfermedad renal previa al trasplante, 14 (38,9%) pacientes presentaron mejoría de la función renal ( $FG > 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) durante el primer mes postrasplante, aunque sólo cinco de ellos mantuvieron un  $FG > 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> durante el primer año. Del resto, un paciente tenía un  $FG > 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> al sexto mes y dos pacientes al año.

### III. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE

Para analizar los factores de riesgo de enfermedad renal en el primer año postrasplante se dividieron a los pacientes en dos subgrupos en función de si habían desarrollado o no enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante. Se compararon entre los dos grupos los datos demográficos, la enfermedad hepática pretrasplante, la inmunosupresión, FRCV y función renal al trasplante y durante el primer año postrasplante, y los polimorfismos de *TGF beta-1*.

#### III. 1. Factores demográficos

Los pacientes que tenían enfermedad renal al sexto mes postrasplante tenían una mayor edad al trasplante ( $p<0,001$ ) y había una mayor proporción de mujeres ( $p=0,015$ ; OR=2.01; IC 95% 1,17-3,44). Estos dos factores de riesgo se mantuvieron relacionados de forma estadísticamente significativa con enfermedad renal al año ( $p <0,001$  y  $p=0,008$ ; OR 2,12; IC 95% 1,25-3,61 respectivamente). Los datos se muestran en la tabla 9

**Tabla 9. Factores demográficos y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante.**

	ER 6º mes [n (%)]			ER al 1º año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
<b>Sexo</b>						
Mujer	45 (36,9%)	32 (22,5%)	<b>0,015</b>	45 (38,1%)	34 (22,5%)	<b>0,008</b>
<b>Edad [años (media±DE)]</b>	53,6±9,59	45,9±11,3	<b>&lt;0,001</b>	53,5±10,1	46,5±10,9	<b>&lt;0,001</b>

ER: enfermedad renal.

#### III. 2. Enfermedad hepática

No se observó asociación entre la infección crónica por VHC o VHB y el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes ni al año postrasplante. Tampoco se relacionó con el estadio funcional hepático, medido por la clasificación Child-Turcotte-Pugh en los pacientes con cirrosis. Los datos se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10. Factores relacionados con enfermedad hepática y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante.**

	ER 6º mes [n (%)]			ER al 1º año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
<b>VHC</b>	63 (51,6%)	69 (48,6%)	0,71	56 (47,5%)	79 (52,3%)	0,5
<b>VHB</b>	9 (7,4%)	19 (13,4%)	0,17	9 (7,6%)	19 (12,6%)	0,26
	*Si (n=120)	*No (n=134)	<i>p</i>	*Si (n=114)	*No (n=145)	<i>p</i>
<b>Child Pugh [puntos (media ± DE)]</b>	8,75±1,71	8,87±1,64	0,58	8,82±1,82	8,79±1,57	0,88
<b>Child-Pugh letra</b>						
<b>A</b>	10 (8,3%)	9 (6,7%)	0.88	11 (9,7%)	10 (6,9 %)	0.31
<b>B</b>	71 (59,2%)	80 (57,7%)		61 (53,5%)	91 (62,8%)	
<b>C</b>	39 (32,5%)	45 (33,6%)		42 (36,8%)	44 (30,3%)	

ER: enfermedad renal; VHB: Virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C.

\*Pacientes con cirrosis n=259.

### III. 3. Inmunosupresión

Los pacientes que recibieron ciclosporina como tratamiento inmunosupresor presentaban mayor frecuencia de enfermedad renal al sexto mes ( $p=0.005$ ; OR=2,1; IC 95% 1,28-3,44) y al año ( $p=0.001$ ; OR=2,32; IC 95% 1,42-3,81) en comparación con los pacientes que recibieron tacrolimus (tabla 11). Esta asociación se mantuvo significativa tanto si la ciclosporina se recibía al inicio del trasplante o al mes. Esta relación de los ICN con enfermedad renal era independiente de los niveles de ICN que tuvieran los pacientes salvo aquellos que recibían ciclosporina al año dónde los niveles eran más elevados en los pacientes con enfermedad renal al año (tabla 12).

**Tabla 11. Tipo de inmunosupresión al inicio y enfermedad renal al sexto mes y al año.**

	ER 6º mes [n (%)]			ER al 1º año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
<b>Ciclosporina</b>	65 (53,3%)	50 (35,2%)	<b>0,005</b>	64 (54,2%)	51 (33,8%)	<b>0,001</b>
<b>Tacrolimus</b>	57 (46,7%)	92 (64,8%)		54 (45,8%)	100 (66,2%)	

ER enfermedad renal

**Tabla 12. Niveles de ICN y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante.**

	ER 6º mes			ER al 1º año		
	Si	No	<i>p</i>	Si	No	<i>p</i>
<b>1º mes</b>						
<b>Ciclosporina (n=112)</b>	363,71±156,6	324,4±146,45	0,19	352,35±160,7	342,18±143,96	0,73
<b>Tacrolimus (n=157)</b>	10,46 ±4,57	10,41±4,88	0,95	10,85±4,89	10,57±5	0,74
<b>6º mes</b>						
<b>Ciclosporina (n=111)</b>	242,79±93,7	235,57±87,72	0,69	238,68±94,09	241,53±88,13	0,87
<b>Tacrolimus (n=158)</b>	10,44±4,89	10,07±4,22	0,64	9,68±4,38	10,5±4,52	0,27
<b>1º año</b>						
<b>Ciclosporina (n=110)</b>	-	-	-	202,71±80,99	167,53±54,46	<b>0,01</b>
<b>Tacrolimus (n=155)</b>	-	-	-	9,16±3,51	8,20±3,4	0,1

ER enfermedad renal.

Se muestran los niveles en ng/dl (media ± DE)

Las dosis, y por tanto los niveles plasmáticos de ICN disminuyen durante el primer año postrasplante de acuerdo con el manejo clínico habitual. Los pacientes con enfermedad renal al 1º año tuvieron una menor disminución de los niveles plasmáticos de ciclosporina y de tacrolimus entre el sexto mes y el año postrasplante aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Ninguna otra variación de niveles entre períodos de estudio se asoció con enfermedad renal al sexto mes y al año. Estos datos se muestran en las tablas 13 y 14.

**Tabla 13. Diferencias de niveles de ciclosporina entre periodos y enfermedad renal.**

	todos los pacientes	ER 6° mes		
		Si (n=64)	No (n=46)	<i>p</i>
<b>1°mes-6° mes (n=111)</b>	108,09±159,67	120,92±165,63	88,83±150,16	0,3
		ER 1° año		
		Si (n=64)	No (n=50)	<i>p</i>
<b>1°mes-1° año (n=110)</b>	158,03±164	145,36±169,131	174,64±147,7	0,35
<b>6° mes-1° año(n=110)</b>	53,08±44	37,1±96,65	74±97,66	0,058

ER: Enfermedad renal

Se muestra la diferencia de los niveles en ng/dl (media ± DE)

**Tabla 14. Diferencias de niveles de tacrolimus entre periodos y enfermedad renal.**

	todos los pacientes	ER 6° mes		
		Si (n=58)	No (n=94)	<i>p</i>
<b>1°-6° mes(n=157)</b>	0,21±6,049	0,02±5,9	0,3±5,9	0,75
		ER 1° año		
		Si (n=54)	No (n=100)	<i>p</i>
<b>1°mes-1° año (n=153)</b>	2,09±6,01	1,74±6,1	2,29±5,9	0,61
<b>6° mes-1° año (n=154)</b>	1,76±5,75	0,6±5,2	2,38±5,97	0,07

ER enfermedad renal.

Se muestra la diferencia de los niveles en ng/dl (media ± DE)

La incidencia de rechazo agudo tratado con corticoides fue similar en los pacientes con función renal normal y los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año. El tratamiento con OKT3 para el rechazo corticorresistente tampoco fue factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal durante el primer año postrasplante (tabla 15).

**Tabla 15. Rechazo agudo y enfermedad renal al sexto mes y al año.**

Tratamiento para rechazo agudo	ER 6° mes [n (%)]			ER al 1° año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
<b>Corticoides (n=135)</b>	58 (47,5%)	74 (52,1%)	0,54	52 (44,1%)	83 (55 %)	0,1
<b>OKT3 (n=27)</b>	14 (11.5%)	12 (8.5%)	0.54	13 (11%)	14 (9.3%)	0.79

ER: enfermedad renal



### III. 4. Factores de riesgo cardiovascular durante el primer año postrasplante

Los pacientes que tenían FRCV pretrasplante no presentaron mayor incidencia de enfermedad renal al sexto mes ni al año del trasplante. Tampoco se observó asociación con haber tenido historia de consumo perjudicial de alcohol (tabla 16).

**Tabla 16. Factores de riesgo cardiovascular pretrasplante y enfermedad renal al sexto mes y al año.**

	ER 6º mes [n (%)]		<i>p</i>	ER al 1º año [n (%)]		<i>p</i>
	Si (n=122)	No (n=142)		Si (n=118)	No (n=151)	
<b>Diabetes Mellitus</b>	20 (16,4%)	20 (14,1%)	0,73	18 (15,3%)	24 (15,9%)	1
<b>Insulina</b>	13 (10,7%)	13 (9,2%)	0,84	13 (11%)	14 (9,3%)	0,79
<b>HTA</b>	16 (13,1%)	11 (7,8%)	0,22	15 (12,8%)	13 (8,6%)	0,36
<b>Dislipemia</b>	8 (6,6%)	15 (10,6%)	0,5	6 (5,1%)	18 (11,9%)	0,083
<b>Hiperuricemia</b>	15 (12,3%)	13 (9,2%)	0,5	16 (13,6%)	12 (7,9%)	0,19
<b>Tabaco<sup>1</sup></b>	53 (45,7%)	75 (56%)	0,13	50 (44,6%)	79 (55,2%)	0,12
<b>Alcohol <sup>2</sup></b>	59 (48,4%)	61 (43,3%)	0,48	57 (48,3%)	65 (43,3%)	0,49
<b>IMC<sup>3</sup></b>	25,44±4,1	24,6±3,6	0,11	25,1±4,1	24,8±4,2	0,57

ER enfermedad renal; HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal.

Dato disponible al sexto mes en 250<sup>1</sup>, 263<sup>2</sup> y 244<sup>3</sup> pacientes, y al año en 255<sup>1</sup>, 268<sup>2</sup> y 247<sup>3</sup> pacientes.

Como los FRCV se modificaron a lo largo de la evolución postrasplante, se analizó también la relación de la incidencia de estos FRCV en diferentes momentos de la evolución con el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año. La HTA ( $p=0,047$ ; OR= 1,84; IC 95% 1,05-3,25), la hiperuricemia ( $p=0,028$ ; OR=1,82; IC 95%1,1-3,04) y mayores niveles de ácido úrico ( $p=0,016$ ) al mes del trasplante, fueron un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes (tabla 17), aunque sólo la hiperuricemia ( $p=0,037$ ; OR=1,77; IC 95%1,06-2,93) se mantuvo como factor de riesgo de enfermedad renal al año. Sin embargo, al analizar los factores de riesgo cardiovasculares al sexto mes, se observó de nuevo que la HTA, la hiperuricemia y los mayores niveles de ácido úrico, además de los mayores niveles de colesterol, se asociaban con el desarrollo de enfermedad renal al año postrasplante (tabla 18).

No se encontró asociación entre diabetes mellitus, tratamiento con insulina, niveles de glucemia o dislipemia y el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes o al año postrasplante.

**Tabla 17. Factores de riesgo cardiovascular al primer mes y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante.**

	ER al 6º mes [n (%)]			ER al 1º año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
<b>Diabetes Mellitus</b>	36 (30%)	37 (26,4%)	0,62	35 (30,4%)	42 (28,2%)	0,79
<b>Insulina</b>	22 (18%)	25 (17,6%)	0,99	21 (17,8%)	29 (19,2%)	0,97
<b>Glucemia [ml/dL (media±DE)]</b>	105,7±34,9	109,8±39,4	0,38	107,54±40,65	108,36±35,15	0,86
<b>HTA</b>	38 (31,9%)	28 (20,3%)	<b>0,047</b>	34 (30,4%)	34 (23%)	0,23
<b>Dislipemia</b>	23 (19,2%)	19 (13,8%)	0,32	18 (15,8%)	27 (18,2%)	0,721
<b>Colesterol [ml/dL (media±DE)]</b>	170,93±52,4	173,33±48,6	0,7	172,65±55,3	174,24±52,8	0,81
<b>Hiper-uricemia</b>	55 (46,6 %)	44 (32,4%)	<b>0,028</b>	53 (46,9%)	48 (33,3%)	<b>0,037</b>
<b>Ac. Urico [ml/dL (media±DE)]</b>	7±2,3	6,3±1,9	<b>0,016</b>	6,93±2,3	6,4±2,03	0,053

ER enfermedad renal; HTA: Hipertensión arterial.

Datos disponibles al sexto mes en 264 y al año 269 pacientes.

**Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular al sexto mes y enfermedad renal al año.**

	ER al 1º año		<i>P</i>	OR (IC 95%)
	SI (n=118)	No (n=151)		
<b>Glucemia [ml/dL (media±DE)]</b>	109,89±35,1	106,98±32,1	0,48	
<b>HTA<sup>2</sup></b>	51 (45,1%)	44 (29,7%)	<b>0,015</b>	1,94 (1,17-3,24)
<b>Dislipemia<sup>3</sup></b>	27 (25,2%)	34 (24,8%)	1	
<b>Colesterol [ml/dL (media±DE)]</b>	184,37±57,6	169,37±45,5	<b>0,025</b>	
<b>Ac. Úrico [ml/dL (media±DE)]</b>	8,06±1,77	6,83±1,71	<b>&lt;0,001</b>	

ER, enfermedad renal; HTA, hipertensión arterial.

Dato disponible en 267<sup>1</sup>, 264<sup>2</sup> y 252<sup>3</sup> y 266<sup>4</sup> pacientes.

### III. 5. Evolución de la función renal

Los niveles de creatinina pretrasplante no se mostraron como factor de riesgo de enfermedad renal al sexto mes o al año, sin embargo, los pacientes con enfermedad renal tanto al sexto mes como al año, tenían menor FG pretrasplante. Los pacientes con un FG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pretrasplante tenían más riesgo de enfermedad renal al sexto mes (p<0,001, OR=4,2; IC95% 1,89-9,34) y al año (p<0,001, OR = 4,67; IC95% 2,11-10,4). Entre los pacientes con función renal normal pretrasplante, los pacientes en estadio 2 tenían más riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes (p<0,001, OR=3,14; IC 95% 1,81-5,42) y al año (p<0,001, OR=2,9; IC 95% 1,68-5) que los pacientes que se encontraban en estadio 1. Los datos se muestran en la tabla 19.

**Tabla 19. Función renal pretrasplante y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante.**

	ER al 6° mes [n (%)]			ER al 1° año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	No (n=151)	Si (n=118)	<i>P</i>
<b>Creatinina</b> [ml/dL (media±DE)]	1,06±0,39	0,98±0,86	0,32	1,05±0,4	0,99±0,83	0,42
<b>FG</b> ml/min/1.73m <sup>2</sup> (media±DE)]	78,2±26,98	98,23±33,56	<b>&lt;0,001</b>	78,84±27,94	97,12±32,57	<b>&lt;0,001</b>
<b>FG &lt;60</b> ml/min/1.73m <sup>2</sup>	27 (22,1%)	9 (6,3%)	<b>&lt;0,001</b>	27 (22,9%)	9 (6%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estadio 1</b>	35 (28,7%)	86 (60,6%)	<b>&lt;0,001*</b>	34 (28,8%)	90 (59,6%)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Estadio 2</b>	60 (49,2%)	47 (33,1%)		57 (48,3%)	52 (34,4%)	
<b>Estadio 3</b>	23 (18,9%)	7 (4,9%)		23 (19,5%)	7 (4,6%)	
<b>Estadio 4</b>	4 (3,3%)	2 (1,4%)		4 (3,4%)	2 (1,3%)	

	ER al 6° mes [n (%)]			OR (IC 95%)	ER al 1° mes [n (%)]			OR (IC 95%)
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>		No (n=151)	Si (n=118)	<i>P</i>	
<b>Creatinina</b> [ml/dL (media±DE)]	1,06±0,39	0,98±0,86	0,32		1,05±0,4	0,99±0,83	0,42	
<b>FG</b> [ml/min/1.73m <sup>2</sup> (media±DE)]	78,2±26,98	98,23±33,56	<b>&lt;0,001</b>		78,84±27,94	97,12±32,57	<b>&lt;0,001</b>	
<b>FG &lt;60</b> ml/min/1.73m <sup>2</sup>	27 (22,1%)	9 (6,3%)	<b>&lt;0,001</b>	4,2 (1,89-9,34)	27 (22,9%)	9 (6%)	<b>&lt;0,001</b>	4,67 (2,11-10,4)
<b>Estadio 1</b>	35 (28,7%)	86 (60,6%)	<b>&lt;0,001*</b>	3,14 (1,81-5,42)	34 (28,8%)	90 (59,6%)	<b>&lt;0,001*</b>	2,9 (1,68-5)
<b>Estadio 2</b>	60 (49,2%)	47 (33,1%)			57 (48,3%)	52 (34,4%)		
<b>Estadio 3</b>	23 (18,9%)	7 (4,9%)			23 (19,5%)	7 (4,6%)		
<b>Estadio 4</b>	4 (3,3%)	2 (1,4%)			4 (3,4%)	2 (1,3%)		

ER: enfermedad renal; FG: filtrado glomerular. \*valor de p comparando los pacientes en estadio 1 y en estadio 2 de función renal pretrasplante

A continuación, se analizó si la función renal en el primer mes postrasplante influía en el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año. Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año tenían mayores niveles de creatinina y menor FG al mes que los pacientes que no la desarrollaron ( $p < 0,001$  en todos los casos). La enfermedad renal al mes fue también factor de riesgo de enfermedad renal al sexto mes ( $p < 0,01$ ; OR=4.21, IC 95% 2.49-7.14) y al año ( $p < 0,001$ ; OR=5.51, IC95% 3.3-9.39). Además, los pacientes con enfermedad renal de novo al mes del trasplante, tenían mayor

incidencia de enfermedad renal al sexto mes y al año ( $p<0,001$ ; OR=3,62; IC 95% 2,05-6,4 y  $p<0,001$ ; OR=5,13; IC 95% 2,88-9,15 respectivamente).

Al igual que se había observado con respecto a la función renal pretrasplante, los pacientes en estadio 2 al mes postrasplante presentaron mayor riesgo de enfermedad renal al sexto mes y al año que los pacientes en estadio 1 ( $p<0,001$ ; OR=3,52; IC 95% 1,37-9,04 y  $p<0,001$ ; OR=2,77; IC 95% 1,08-7,14 respectivamente) (tabla 20).

**Tabla 20 Función renal al mes y enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante**

Función renal 1º mes	Si (n=122)	ER al 6º mes [n (%)]		OR (IC95%)	Si (n=118)	ER al 1º mes [n (%)]		OR (IC95%)
		No(n=142)	p			No (n=151)	p	
<b>Creatinina [ml/dL (media±DE)]</b>	1,43±0,6	1,12±0,38	<b>&lt;0,001</b>		1,46±0,61	1,12±0,37	<b>&lt;0,001</b>	
<b>FG [ml/min/1.73m² (media±DE)]</b>	55,87±19,82	79,59±30,24	<b>&lt;0,001</b>		54,75±20,68	79,02±29,02	<b>&lt;0,001</b>	
<b>FG &lt;60 ml/min/1.73m²</b>	70 (57,4%)	33 (23,4%)	<b>&lt;0,001</b>	4,21 (2,49-7,14)	72 (61,5%)	34 (22,5%)	<b>&lt;0,001</b>	5,51 (3,3-9,39)
<b>ER de novo</b>	50 (52,6%)	31 (23,5%)	<b>&lt;0,001</b>	3,62 (2,05-6,4)	53 (58,9%)	31 (21,8%)	<b>&lt;0,001</b>	5,13 (2,88-9,15)
<b>Estadio 1</b>	6 (4,9%)	34 (24,1%)	<b>0,01*</b>	3,52 (1,37-9,04)	6 (5,1%)	35 (23,2%)	<b>0,048*</b>	2,77 (1,08-7,14)
<b>Estadio 2</b>	46 (37,7%)	74 (52,5%)			39 (33,3%)	82 (54,3%)		
<b>Estadio 3</b>	64 (52,5%)	32 (22,7%)			66 (56,4%)	33 (21,9%)		
<b>Estadio 4</b>	4 (3,3%)	1 (0,7%)			4 (3,4%)	1 (0,7%)		
<b>Estadio 5</b>	2 (1,7%)	0			2 (1,7%)	0		

ER: enfermedad renal; FG: filtrado glomerular. \*valor de p comparando los pacientes en estadio 1 y en estadio 2 de función renal pretrasplante

Los pacientes que presentaban estas alteraciones al sexto mes del trasplante también tenían mayor riesgo de enfermedad renal al año. De hecho, el 83,6% de los pacientes con enfermedad renal al sexto mes, tenían enfermedad renal al año, y ningún paciente en estadio 1 de función renal ( $FG>90$  ml/min/1.73<sup>2</sup>) al sexto mes desarrolló enfermedad renal al año (tabla 21).

**Tabla 21. Función renal al sexto mes y enfermedad renal al año postrasplante.**

Función renal al sexto mes	ER 1º año		<i>p</i>	OR (IC 95%)
	Si (n=116)	No (n=148)		
<b>Creatinina</b> [ml/dL (media±DE)]	1,5±0,42	1,1±0,24	<b>&lt;0.001</b>	
<b>FG</b> [ml/min/ 1.73m <sup>2</sup> (media±DE)]	49,07±11,83	76,61±19,94	<b>&lt;0.001</b>	
<b>ER</b>	97 (83,6%)	25 (16,9%)	<b>&lt;0,001</b>	25,12 (13,07-48,27)
<b>Estadio 1</b>	0	35 (23,6%)		
<b>Estadio 2</b>	19 (16,4%)	88 (59,5%)	<b>0,007*</b>	
<b>Estadio 3</b>	88 (75,9%)	25 (16,9%)		
<b>Estadio 4</b>	9 (7,8%)	0		

ER: enfermedad renal; FG: filtrado glomerular. \*valor de p comparando los pacientes en estadio 1 y en estadio 2 de función renal postrasplante

### III. 6. Polimorfismos de *TGF beta-1*

Se analizaron los polimorfismos del *TGF beta-1* en las posiciones +869 y +915 y se compararon las distribuciones genotípicas en los pacientes clasificados según enfermedad renal pretrasplante, al mes, al sexto mes y al año. El genotipo TT del polimorfismo en posición +869 fue factor de riesgo para desarrollo de enfermedad renal sólo al sexto mes ( $p=0.01$ ; OR=2.01; IC95% 1.21-3.5). Este genotipo también era más frecuente en los pacientes con ER al año, aunque no alcanzó la significación estadística ( $p=0.059$ ) (tabla 22).

El polimorfismo de *TGF beta-1* en posición +915 no se relacionó con enfermedad renal en ninguno de los momentos de estudio analizados.

**Tabla 22. Polimorfismos de TGF beta-1 y enfermedad renal**

	ER pretrasplante[n (%)]					
	Si (n=36)	No (n=233)	p			
TGF beta-1+869						
TT	12 (33,3%)	71 (30,5%)	0,88			
CC+CT	24 (66,7%)	162 (69,5%)				
TGF beta-1+915						
CG	5 (13,9%)	42 (18%)	0,71			
GG	31 (86,1%)	191 (82%)				
ER al 1ºmes [n (%)]				ER de novo al 1º mes [n (%)]		
	Si (n=106)	No (n=162)	p	Si (n=84)	No (n=148)	p
TGF beta-1+869						
TT	35 (33%)	48 (29,6%)	0,65	26 (31%)	45 (30,4%)	1
CC+CT	71 (67%)	114 (70,4%)		58 (69%)	103 (69,6%)	
TGF beta-1+915						
CG	21 (19,8%)	26 (16%)	0,53	18 (21,4%)	24 (16,2%)	0,42
GG	85 (80,2%)	136 (84%)		66 (78,6%)	124 (83,8%)	
ER al 6ºmes [n (%)]				ER de novo al 6ºmes [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	p	Si (n=95)	No (n=133)	p
TGF beta-1 +869						
TT	48 (39,3%)	34 (23,9%)	0,01	37 (38,9%)	33 (24,8%)	0,03
CC+CT	74 (60,7%)	108 76,1%)		58(61,1%)	101 (75,2%)	
TGF beta-1 +915						
CG	24 (19,7%)	22 (15,5%)	0,47	20 (21,1%)	21 (15,8%)	0,4
GG	98 (80,3%)	120 (84,5%)		75 (78,9%)	112 (84,2%)	
ER al 1º año [n (%)]				ER al 1º año de novo [n (%)]		
	Si (n=118)	No (n=151)	p	SI (n=91)	No (n=142)	P
TGF beta-1 +869						
TT	44 (37,3%)	39 (25,8%)	0,059	33 (36,3%)	38 (26,8%)	0,16
CC+CT	74 (62,7%)	112 (74,2%)		58 (63,7%)	104 (73,2%)	
TGF beta-1 +915						
CG	20 (16,9%)	27 (17,9%)	0,97	16 (17,6 %)	26 (18,3%)	1
GG	98 (83,1%)	124 (82,1%)		75 (82,4%)	116 (81,7%)	

Para comprobar que el polimorfismo de *TGF beta-1* en posición +869 se relacionaba con el desarrollo de enfermedad renal sólo postrasplante se excluyeron los pacientes que tenían enfermedad renal previa al trasplante (tabla 22). El genotipo TT se confirmó como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal de novo al sexto mes (p=0.03; OR=1.93; IC95% 1.09-3.42).

### III. 7. Análisis multivariante de los factores de riesgo pretrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año

Se realizó un análisis multivariante para valorar los factores de riesgo pretrasplante para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante. En este análisis se incluyeron las variables con una  $p < 0.1$  en el estudio univariante (enfermedad renal pretrasplante, genotipo TT de *TGF beta-1* +869C>T, sexo femenino y mayor edad al trasplante). Se incluyó también el tratamiento con ciclosporina, por introducirse en el momento del trasplante. Todas las variables incluidas se mantuvieron como variables relacionadas con enfermedad renal tanto al sexto mes como al año (tabla 23).

**Tabla 23. Análisis multivariante de factores de riesgo al trasplante y enfermedad renal al sexto mes y al año**

	Enfermedad renal 6º mes			Enfermedad renal 1º año		
	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%
<b>ER pretrasplante</b>	0,001	4,4	(1,82 - 10,63)	0,001	4,9	(2-11,8)
<b>Ciclosporina</b>	<0,001	3,34	(1,84 - 6,05)	<0,001	3,6	(2-6,4)
<b><i>TGF beta-1</i> +869 TT</b>	0,005	2,04	(1,31 - 4,41)	0,009	4,3	(1,2-4,1)
<b>Sexo femenino</b>	0,028	2,01	(1,08 - 3,74)	0,042	1,9	(1,02-3,4)
<b>Edad al trasplante</b>	<0,001	1,08	(1,05 - 1,11)	<0,001	1,1	(1,05 - 1,1)

ER, enfermedad renal; TGF beta 1: factor transformador del crecimiento beta 1.

### III. 8. Análisis multivariante de los factores de riesgo al mes postrasplante de enfermedad renal al sexto mes y al año

Se realizó también un análisis multivariante para valorar los factores de riesgo al mes del trasplante (enfermedad renal, HTA e hiperuricemia) para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante. La enfermedad renal al mes fue la única variable independiente asociada (tabla 24).



**Tabla 24. Estudio multivariante de factores de riesgo al mes y enfermedad renal al sexto mes y al año.**

	Enfermedad renal 6° mes			Enfermedad renal 1° año		
	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%
<b>ER 1° mes</b>	<0,001	4	(2,25 – 7,14)	<0,001	5.68	(3,14-10,2)
<b>HTA 1° mes</b>	0,057			0,44		
<b>Hiperuricemia 1°mes</b>	0,691			0,87		

ER: enfermedad renal

## **IV. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO**

---

Con el fin de valorar la influencia del desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año, sobre la función renal y la supervivencia a largo plazo, se recogieron los datos de función renal a los 10 años postrasplante o la última disponible en caso de fallecimiento, trasplante renal, pérdida de seguimiento, o fecha de cierre de estudio (febrero de 2017). El tiempo medio de seguimiento fue de  $8,05 \pm 2,7$  años con una mediana de 10 años (rango 1-10 años).

### **IV. 1. Función renal a largo plazo.**

Tras el período de seguimiento los pacientes presentaron niveles medios de creatinina de  $1,42 \pm 0,99$  ml/dL y una media de FG de  $59,66 \pm 23,87$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Ciento cuarenta y dos (52,78%) pacientes presentaron enfermedad renal a largo plazo. La mayoría se encontraban en estadio 3 (42%) y el 10,78% de los pacientes en estadios menores (estadios 4 y 5). Los datos se muestran en la tabla 25.

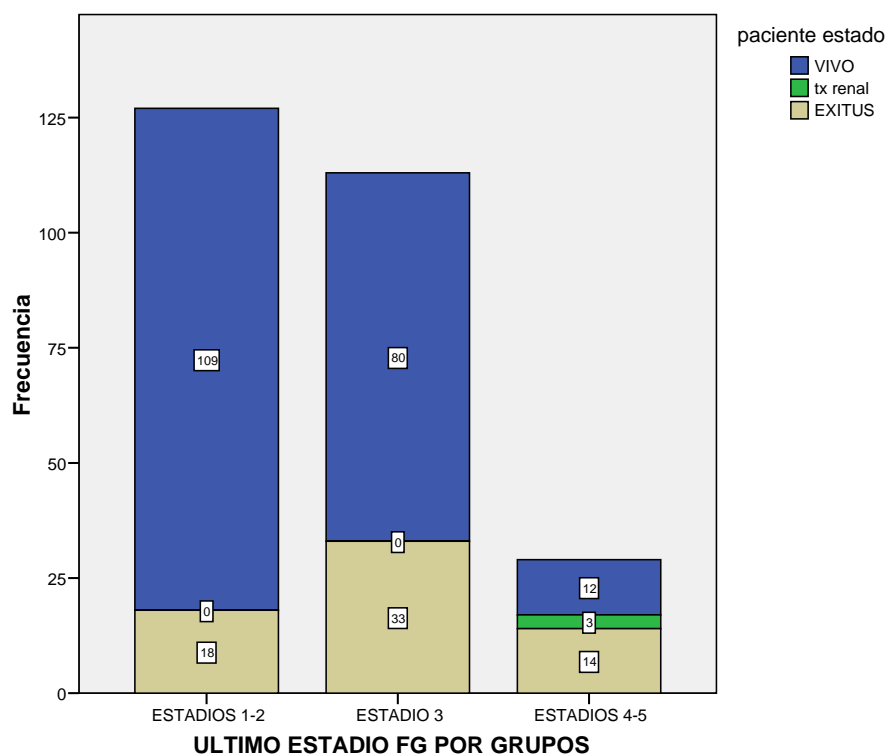
Doscientos un pacientes estaban vivos al final del seguimiento. De éstos, en 182 pacientes se recogieron los datos de función renal a los 10 años. La mediana de seguimiento de los otros 19 pacientes fue de 6.9 años (rango: 1,3-9,5 años). Los niveles séricos de creatinina en los 201 pacientes vivos al final del seguimiento fue de  $1,25 \pm 0,68$  ml/dL, con una media de FG de  $63,99 \pm 22,61$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Noventa y dos (45.8%) presentaban enfermedad renal a largo plazo, la mayoría (n=80) en estadio 3. (tabla 25 y figura 7). Considerando solo a los pacientes en los que se completaron los 10 años de seguimiento, la media de creatinina y de FG era de  $1.23 \pm 0.66$  ml/dL y  $64,81 \pm 22.22$  ml/min/1,73<sup>2</sup> respectivamente teniendo enfermedad renal 82 (45,1%) pacientes.

**Tabla 25. Función renal a largo plazo**

	<b>Total (n=269)</b> [n (%)]	<b>Vivos (n=201)</b> [n (%)]	<b>Muertos (n=65)</b> [n (%)]	<b>Tx renal (n=3)</b> n (%)
<b>Creatinina [ml/dL (media±DE)]</b>	1,42± 0,99	1,25± 0,68	1,7± 1,03	5,8 ± 4,07
<b>FG [ml/min/1.73m<sup>2</sup> (media±DE)]</b>	59,66±23,87	63,99±22,61	48,38±22,39	14,23±8,15
<b>ER a largo plazo</b>	142 (52,78%)	92 (45,8%)	47 (72,3%).	3 (100%)
<b>Estadio 1</b>	24 (8,9%)	21 (10,4%)	3 (4,6%)	0
<b>Estadio 2</b>	103 (38,3%)	88 (43,8%)	15 (23,1%)	0
<b>Estadio 3</b>	113 (42%)	80 (39,8%)	33 (50,8%)	0
<b>Estadio 4</b>	22 (8,2%)	8 (4%)	12 (18,4%)	2 (66.7%)
<b>Estadio 5</b>	7 (2,6%)	4 (2%)	2 (3,1%)	1 (33.3%)

ER: enfermedad renal.; FG: filtrado glomerular; Tx: trasplante.

En los primeros 10 años postrasplante fallecieron 65 pacientes, con una media de seguimiento de 4,8±2,6 años. La media de creatinina en el último seguimiento de estos pacientes fue de 1,7±1,03ml/dL con una media de FG de 48,38±22,39 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Presentaban enfermedad renal 47 (72,3%) pacientes, la mayoría de ellos (n=33) en estadio 3 (tabla 25 y figura 7). Tres pacientes recibieron un trasplante renal (a los 1,9 años, 3,9 años y 6,2 años). En el momento del trasplante renal tenían una creatinina media de 5,8 ± 4,07ml/dL y una media de FG de 14,23±8,15ml/min/1.73m<sup>2</sup> (tabla 25 y figura 7).



**Figura 7: Estadio de función renal a largo plazo en pacientes vivos, muertos o con trasplante renal.**

La presencia de enfermedad renal al sexto mes ( $p < 0,001$ ;  $OR = 7,6$ , IC 95% 4,3-13,2) y al año ( $p < 0,001$ ;  $OR = 6,6$ , IC 95% 3,8-11,4) fueron factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal a largo plazo. Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron al finalizar el estudio mayor niveles de creatinina, menor filtrado glomerular y mayor incidencia de enfermedad renal a largo plazo respecto a los pacientes con función renal preservada al sexto mes y al año ( $p < 0,001$  en todos los casos). Los datos se muestran en la tabla 26.

**Tabla 26. Enfermedad renal al sexto mes y al año y enfermedad renal a largo plazo.**

	ER 6° mes [n (%)]			ER 1° año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	<i>p</i>	Si (n=118)	No (n=151)	<i>p</i>
Última Creatinina [ml/dL (media±DE)]	1,69± 1	1,21 ± 0,95	<0,001	1,7 ±1,27	1,2 ± 0,62	<0,001
Último FG [ml/min/1.73m² (media±DE)]	46,45±17,71	70,66 ± 26,93	<0,001	47,53±18,58	68,14 ± 23,2	<0,001
ER a largo plazo	95 (77,9%)	45(31,7%)	<0,001	91 (77,1%)	51 (33,8%)	<0,001

ER: enfermedad renal; FG: filtrado glomerular

## IV. 2. Impacto de los polimorfismos de *TGF beta-1* en la enfermedad renal a largo plazo

Se analizó también la asociación entre los polimorfismo genéticos de *TGF beta-1* en las posiciones +869 y +915 con la función renal a largo plazo (tabla 27), no encontrando relacionado ninguno de los dos polimorfismos.

**Tabla 27. Enfermedad renal a largo plazo y TGF beta-1**

	ER en el último seguimiento [n (%)]		<i>p</i>
	Si (n=142)	No (n=127)	
<i>TGF beta-1</i> +869			
TT	47 (33,1%)	36 (28,3%)	0,48
CC+CT	95 (66,9%)	91 (71,7%)	
<i>TGF beta-1</i> +915			
CG	26 (18,3%)	21 (16,5%)	0,82
GG	116 (81,7%)	106 (83,5%)	

ER: enfermedad renal. TGF beta-1: *transforming growth factor beta 1*.

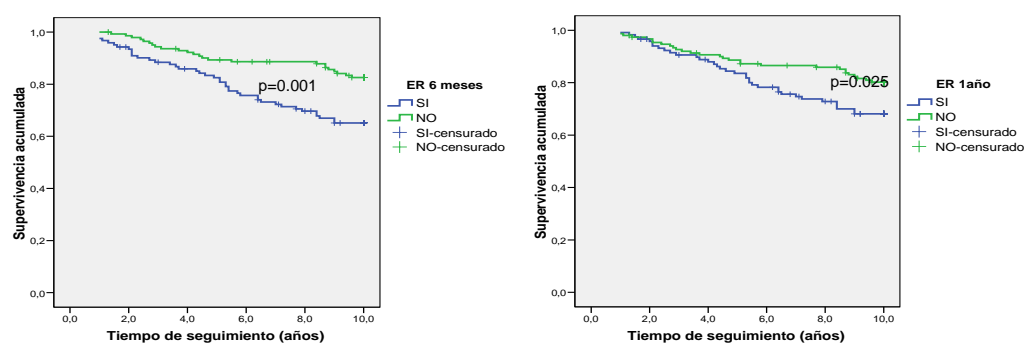
## IV. 3. Supervivencia a largo plazo

Los tres pacientes que recibieron un trasplante renal estaban vivos a los 10 años desde el trasplante hepático, por lo que al final del seguimiento 204 (78,5%) pacientes estaban vivos.

Se comparó la supervivencia actuarial al final del seguimiento en los pacientes con y sin enfermedad renal al 6° mes y al año. La función de supervivencia hasta el 5° año era

prácticamente superponible en los dos grupos, pero a partir del 5º año comienzan a separarse, disminuyendo significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal al sexto mes ( $p=0.001$ ) y al año ( $p=0.025$ ). Las funciones de supervivencia se muestran en la figura 8.

	ER 6º mes [n (%)]			ER 1º año [n (%)]		
	Si (n=122)	No (n=142)	p	Si (n=118)	No (n=151)	p
Supervivencia ( $X \pm DE$ ), años	8,14 $\pm$ 0,27	9,2 $\pm$ 0,18		8,37 $\pm$ 0,25	9 $\pm$ 0,2	
Supervivencia a 10 años	66,4%	83,1%	<b>0.001</b>	69,5%	80,8%	<b>0.025</b>



**Figura 8. Funciones de supervivencia en función de la presencia de enfermedad renal al sexto mes (izquierda) y al 1º año (derecha).**

#### IV. 4. Causas de muerte

Debido a que el desarrollo de enfermedad renal en el 6º mes y el 1º año postrasplante impactaban negativamente en la supervivencia a largo plazo, se analizó si la enfermedad renal en el primer año postasplante podría estar relacionada con alguna causa de muerte de los pacientes (tabla 28).

Sesenta y cinco pacientes (24,2%) fallecieron durante el periodo de seguimiento. La principal causa de muerte fue la recidiva de enfermedad que motivó el trasplante en 23 (35,4%) pacientes. El VHC fue la causa de recidiva de enfermedad en 17 pacientes y 4 pacientes presentaron recidiva de HCC. Los dos pacientes restantes presentaron recidiva de cirrosis por hemocromatosis y de déficit de alfa 1 antitripsina. La segunda causa de muerte fue el desarrollo de tumores de novo en 16 pacientes (24,6%); cuatro de ellos por un tumor de origen hematológico (linfoma cutáneo, linfoma no Hodgkin, linfoma cerebral y leucemia mieloide aguda), y 9 por tumores sólidos [cáncer de pulmón (n=4),

cáncer de esófago (n=2), colangiocarcinoma (n=1), cáncer de colon (n=1) y cáncer de mama (n=1)]. En 3 pacientes no se dispuso de los datos del origen del tumor. En 8 (12,3%) pacientes la causa de muerte fue infecciosa. Tres pacientes fallecieron por neumonía, dos por sepsis abdominal, un paciente por colangitis, uno por sepsis urinaria y uno por aspergilosis. Cuatro pacientes fallecieron por causas cardiovasculares.

Diez pacientes fallecieron por otras causas: rechazo crónico del injerto (n=2), cirrosis por infección por VHC de novo, hemorragia intracraneal, accidente de tráfico, tromboembolismo pulmonar, fibrosis retroperitoneal, colangiopatía isquémica, hemorragia digestiva alta no varicosa y pancreatitis aguda. En cuatro pacientes no se dispuso del dato de causa de fallecimiento.

La mediana de tiempo hasta el fallecimiento fue similar para todas las causas de muerte (entre 4,3 y 4,9 años) excepto para los pacientes que fallecieron por causas cardiovasculares, donde la mediana fue de 5,9 años, ligeramente mejor.

Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año fallecieron con mayor frecuencia por tumores de novo e infecciones respecto a los pacientes con función renal normal, sin embargo esta diferencia no se mostró estadísticamente significativa así como ninguna otra causa de muerte.

**Tabla 28. Causas de muerte y enfermedad renal al sexto mes y al año.**

	Total (n=65) [n (%)]	Tiempo hasta fallecimiento Años [mediana (rango)]	ER 6º mes [n (%)]		ER 1º año [n (%)]	
			Si (n=41)	No (n=24)	Si (n=36)	No (n=29)
<b>Recidiva de enfermedad</b>	23 (35,4%)	4,3 (1-9,6)	14 (34,1%)	9 (37,5%)	10 (27,8%)	13 (44,8%)
<b>Tumor de novo</b>	16 (24,6%)	4,4 (1-9,4)	11 (26,8%)	5 (20,8%)	11 (30,6%)	5 (17,2 %)
<b>Infección</b>	8 (12,3%)	5,9 (2,1-9)	7 (17,1%)	1 (4,2%)	7 (20,6%)	1 (3,4%)
<b>Otros</b>	14 (21,5%)	4,4 (1-8,5)	7 (17,95%)	7 (29,16%)	7 (19,4%)	7 (24,1%)
<b>Cardio/cerebro-vascular</b>	4 (6,2%)	4,9 (3,1-9)	1 (2,4%)	3 (12,5%)	1 (2,8%)	3 (10,3%)

**ER: enfermedad renal.**

## **V. RESUMEN DE RESULTADOS**

---

Se incluyeron 269 pacientes con trasplante hepático entre el periodo comprendido entre 1993 y 2007. La cirrosis descompensada fue la causa del trasplante en 206 (96,3%) pacientes y el HCC en 53 (19,7%). El VHC fue la causa de cirrosis en 92 (34,2%) pacientes y el abuso de alcohol en 55 (20,5%). La inmunosupresión principal recibida al trasplante fue ciclosporina en 115 (42,8%) pacientes y tacrolimus en los 154 (57,2%) restantes. La mayoría de los pacientes mantuvieron el mismo inhibidor de la calcineurina durante el primer año.

### **V. 1. Factores de riesgo cardiovascular**

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una incidencia de FRCV no despreciable en el momento del trasplante. El 48% habían presentado historia de tabaquismo y el 47,2% tenían un IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup>. Tenían diagnóstico previo de diabetes el 15,6%, dislipemia 8,9%, HTA 10,4% e hiperuricemia 10,4%. Durante el primer año del trasplante, la prevalencia de estas enfermedades se duplica en la diabetes, se triplica en la dislipemia, se multiplica por cuatro la HTA y hasta por seis veces la hiperuricemia.

### **V. 2. Enfermedad renal**

Treintaseis pacientes (13,4%) tenían un FG < 60 ml/min/1,73<sup>2</sup> pretrasplante. Después del trasplante, 122 (46,2%) pacientes tenían enfermedad renal al sexto mes, de los cuales 95 (35,3%) desarrollaron enfermedad renal de novo, proporción que se mantuvo estable al año. La mayoría de los pacientes que desarrollan enfermedad renal lo hacen en estadios leves, encontrándose en estadio 3 un 42,8% y 41,6% al sexto mes y al año respectivamente. A largo plazo, 142 (52,78%) pacientes tienen enfermedad renal, la mayoría en estadio 3 (42%).

### **V. 3. Factores de riesgo de enfermedad renal al sexto mes y al año.**

#### **V. 3. 1. Factores demográficos**

Los pacientes que tenían enfermedad renal al sexto mes postrasplante tenían una mayor edad al trasplante ( $p < 0,001$ ) y había una mayor proporción de mujeres ( $p = 0,015$ ; OR = 2,01; IC 95% 1,17-3,44). Esta asociación se mantiene con enfermedad renal al año postrasplante ( $p < 0,001$  y  $p = 0,008$ ; OR 2,12; IC 95% 1,25-3,61 respectivamente).



### **V. 3. 2. Inmunosupresión**

Los pacientes que recibieron ciclosporina como tratamiento inmunosupresor presentaban mayor frecuencia de enfermedad renal al sexto mes y al año en comparación con los pacientes que recibieron tacrolimus ( $p=0,005$ ;  $OR=2,1$ ; IC 95% 1,28-3,44 y  $p=0,001$   $OR=2,32$ ; IC 95% 1,42-3,81 respectivamente). Esta relación de los ICN con la enfermedad renal era independiente de los niveles de ICN salvo que los pacientes con enfermedad renal al año tenían niveles más elevados de ciclosporina al año ( $p=0,01$ ).

### **V. 3. 3. Factores de riesgo cardiovascular**

Los FRCV pretrasplante no se asociaron con enfermedad renal al sexto mes ni al año postrasplante. Tras el trasplante la HTA ( $p=0,047$ ;  $OR=1,84$ ; IC 95% 1,05-3,25), la hiperuricemia ( $p=0,028$ ;  $OR=1,82$ ; IC 95% 1,1-3,04) y mayores niveles de ácido úrico ( $p=0,016$ ) al mes del trasplante, fueron un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes en el análisis univariante. Sin embargo, en el análisis multivariante estos FRCV no mostraron ser factores de riesgo independientes de enfermedad renal.

### **V. 3. 4. Evolución de la función renal**

Los pacientes con un  $FG < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> pretrasplante tenían más riesgo de enfermedad renal al sexto mes ( $p<0,001$ ,  $OR=4,2$ ; IC95% 1,89-9,34) y al año ( $p<0,001$ ,  $OR=4,67$ ; IC95% 2,11-10,4). Además, los pacientes que tenían un  $FG$  en estadio 2 pretrasplante también tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes  $p<0,001$ ,  $OR=3,14$ ; IC 95% 1,81-5,42) y al año ( $p<0,001$ ,  $OR=2,9$ ; IC 95% 1,68-5) que los pacientes que estaban en estadio 1.

La presencia de enfermedad renal al mes fue un factor de riesgo de enfermedad renal al sexto mes y al año ( $p<0,001$ ,  $OR=4,21$ ; IC95% 2,49-7,14 y  $p<0,001$ ,  $OR=5,51$ ; IC95% 3,3-9,39 respectivamente). Esta asociación también se encontró entre enfermedad renal de novo al mes y enfermedad renal al sexto mes ( $p<0,001$ ,  $OR=3,62$ ; IC95% 2,05-6,4), y al año ( $p<0,001$ ,  $OR=5,13$ ; IC95% 2,88-9,15). Al igual que ocurría pretrasplante los pacientes en estadio 2 tenían más riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes ( $p=0,01$ ,  $OR=3,52$ ; IC95% 1,37-9,04), y al año ( $p=0,048$ ,  $OR=2,77$ ; IC95% 1,08-7,14) que los pacientes que se encontraban en estadio 1. En el estudio

multivariante de los factores de riesgo presentes al mes del trasplante, la enfermedad renal al mes fue el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año ( $p<0,001$ , OR=4; IC95% 2,25-7,14 y  $p<0,001$ , OR=5,68; IC95% 3,14-10,2 respectivamente).

### **V. 3. 5. Polimorfismos de *TGF beta-1*.**

El genotipo TT del polimorfismo +869C>T de *TGF beta-1* fue factor de riesgo para desarrollo de enfermedad renal al sexto mes postrasplante ( $p=0.01$ ; OR=2.01; IC95% 1.21-3.5). Este genotipo, además, es factor de riesgo independientemente de la función renal previa del paciente, ya que también se encontró relacionado con el desarrollo de enfermedad renal de novo al sexto mes postrasplante ( $p=0.03$ ; OR=1.93; IC95% 1.09-3.42).

### **V. 3. 6. Análisis multivariante de los factores de riesgo en el momento del trasplante.**

En el estudio multivariante se mantuvieron como variables independientes relacionadas con enfermedad renal, tanto al sexto mes como al año del trasplante, la presencia de enfermedad renal pretrasplante, ( $p=0.001$ ; OR=4,4; IC95% 1,82 - 10,63 y  $p=0.001$ ; OR=4,9; IC95% 2-11,8); el tratamiento con ciclosporina al inicio, ( $p<0.001$ ; OR=3,34; IC95% 1,84 - 6,05 y  $p<0.001$ ; OR=3,6; IC95% 2-6,4); el genotipo TT del polimorfismo de *TGF beta-1* +869C>T, ( $p=0.005$ ; OR=2,04; IC95% 1,31 - 4,41 y  $p=0.009$ ; OR=4,3; IC95% 1,2-4,1); el sexo femenino ( $p=0.028$ ; OR=2,01; IC95% 1,08 - 3,74 y  $p=0.042$ ; OR=1,9; IC95% 1,02-3,4) y mayor edad al trasplante ( $p<0.001$ ; OR=1.08; IC95% 1,05 - 1,11 y  $p<0.001$ ; OR=1.1; IC95% 1,05 - 1,1).

## **V. 4. Influencia a largo plazo de la enfermedad renal en el primer año postrasplante**

### **V. 4. 1. Enfermedad renal a largo plazo**

La presencia de enfermedad renal al sexto mes ( $p<0,001$ ; OR=7,6, IC 95% 4,3-13,2) y al año ( $p<0,001$ ; OR=6,6, IC 95% 3,8-11,4) fueron factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal a largo plazo. Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron al finalizar el estudio mayor niveles de creatinina, menor filtrado

glomerular y mayor incidencia de enfermedad renal a largo plazo respecto a los pacientes con función renal preservada al sexto mes y al año. No se encontró asociación con ningún polimorfismo genético de *TGF beta-1* en las posiciones +869 y +915 y enfermedad renal a largo plazo.

#### **V. 4. 2. Supervivencia**

Sesenta y cinco pacientes (24,2%) fallecieron durante el periodo de seguimiento. La principal causa de muerte fue la recidiva de enfermedad que motivó el trasplante en 23 (35,4%) pacientes. El VHC fue la causa de recidiva de enfermedad en 17 pacientes y 4 pacientes presentaron recidiva de HCC. La segunda causa de muerte fue el desarrollo de tumores de novo en 16 pacientes (24,6%).

La mediana de tiempo hasta el fallecimiento fue similar para todas las causas de muerte (entre 4,3 y 4,9 años) excepto para los pacientes que fallecieron por causas cardiovasculares, donde la mediana fue de 5,9 años.

Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron menos supervivencia respecto a los pacientes con enfermedad renal preservada ( $p=0.001$  y  $p=0.025$  respectivamente) pero no se relacionó con ninguna causa de fallecimiento en concreto.

## **5. DISCUSIÓN**

---

### **INDICE DISCUSION**

<b>I. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y FACTORES DE RIESGO.....</b>	<b>72</b>
<b>II. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE SOBRE LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO.....</b>	<b>85</b>
<b>III. LIMITACIONES.....</b>	<b>88</b>
<b>IV. IMPLICACIONES, APLICABILIDAD Y CONTRIBUCIÓN.....</b>	<b>90</b>

# I. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y FACTORES DE RIESGO

---

La enfermedad renal crónica es un problema prevalente, grave, que acorta la supervivencia del paciente con trasplante de órgano sólido no renal. El trabajo de Ojo et al (29) publicado en el 2003 puso de relevancia este problema así como los factores de riesgo asociados. Entre los factores conocidos para su desarrollo, se encuentran la enfermedad renal pretrasplante, la mayor edad y género femenino del receptor, la exposición crónica a ICN y otros factores clásicamente relacionados con IRC, como HTA, diabetes, dislipemia, crioglobulinemia y nefropatías asociadas a hepatopatía alcohólica o a infección por VHC. De todos estos factores, los más importantes son el grado de insuficiencia renal previa al trasplante y la exposición crónica a ICN.

Desde entonces, la situación ha cambiado por dos motivos fundamentales. Por un lado la intervención sobre los factores de riesgo modificables tales como la utilización de pautas menos nefrotóxicas, y por otra parte, por el mejor conocimiento de la enfermedad renal, consiguiendo una detección precoz y mejor tratamiento, evitando o frenando su evolución a ESRD. Sin embargo, la ERC sigue siendo un problema prevalente en los pacientes con trasplante de órgano sólido no renal y el desarrollo de enfermedad renal no se explica totalmente por lo que se postula la existencia de variabilidad genética que predisponga a su desarrollo. En este trabajo hemos analizado la incidencia de enfermedad renal en el trasplante hepático así como sus factores de riesgo y entre ellos, se han incluido dos polimorfismos genéticos del *TGF beta-1*. Se ha elegido esta citocina por su implicación con la enfermedad renal en la población general por un lado, y por la relación directa del aumento de los niveles de TGF beta-1 con la nefrotoxicidad por ICN. En la actualidad hay pocos trabajos publicados que estudien esta relación en el trasplante hepático. Por último, también se ha analizado la influencia de la enfermedad renal en el primer año postrasplante sobre la función renal y la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

Se han incluido un total de 269 pacientes que han recibido un primer trasplante hepático. Dado que el objetivo era conocer la evolución de la enfermedad renal postrasplante se excluyeron los pacientes de los que no se dispusiera de dato de función

renal en el primer año, bien por fallecimiento o por pérdida de seguimiento. Así mismo, también se excluyeron los pacientes que recibieron un trasplante combinado (hepático-renal) o un retrasplante hepático en el primer año, ya que las pautas inmunosupresoras, así como la intervención quirúrgica difiere del resto de la cohorte. Se trata de una serie amplia, si tenemos en cuenta que es un estudio unicéntrico. Aunque se podría haber ampliado el tamaño muestral con pacientes más actuales se decidió finalizar con los pacientes trasplantados en 2007 para valorar la evolución de la enfermedad renal a largo plazo.

La población analizada representa el 77.7% de los trasplantes hepáticos realizados en el hospital en el periodo de estudio que tuvieran un seguimiento de al menos un año, por lo que se puede considerar representativa de la población diana. La principal causa de exclusión fue la no disponibilidad de muestra de ADN para analizar los polimorfismos del *TGF beta-1*.

Las características generales y demográficas de la población estudiada son similares a las descritas en diferentes series y a las recogidas en distintos registros de trasplante tanto nacionales como internacionales. En los datos actualizados del 2015 del RETH (21), los trasplantes se realizaron en más de la mitad de los casos en edades comprendidas entre 40-59 años, y aproximadamente las tres cuartas partes de los receptores fueron varones, similar a los datos demográficos de nuestra serie. En nuestro estudio la mitad de la población presentaba anticuerpos frente al VHC y la cirrosis por VHC fue la causa principal de trasplante (34,2%) seguida de la cirrosis alcohólica (20,5%), a diferencia de los datos recogidos en el RETH de 2015 donde la cirrosis alcohólica fue la causa principal de trasplante (29%) seguida de cirrosis por VHC (22,6%). La proporción de pacientes trasplantados por hepatocarcinoma fue similar a la recogida en el RETH. La incidencia de rechazo agudo (50,2%) en nuestro trabajo es mayor a la publicada en el RETH 2015 (15.9%), aunque la incidencia de rechazo es muy variable en diferentes series, variando del 30-50%, probablemente por las diferentes definiciones (83-84), y porque la incidencia de rechazo ha ido disminuyendo desde los inicios del trasplante hasta la actualidad.

El régimen inmunosupresor que recibieron los pacientes fue el recomendado según los protocolos de la época en la que los pacientes fueron trasplantados. Todos los pacientes

recibieron un ICN, y aproximadamente la mitad había recibido ciclosporina y la otra mitad tacrolimus. Al tratarse de una cohorte antigua, los pacientes más antiguos recibieron ciclosporina hasta la introducción del tacrolimus a finales de la década de los noventa, donde el tacrolimus fue desplazando poco a poco a la ciclosporina. Durante la evolución postrasplante pocos pacientes realizaron cambio de ICN en la pauta de inmunosupresión. Diversos estudios han comparado diferentes pautas inmunosupresoras para disminuir el efecto nefrotóxico de los ICN. Se ha descrito una mejoría de la función renal tras la retirada de los ICN y su cambio a sirolimus o MMF en monoterapia (85), sin embargo, otros estudios han encontrado que estas pautas libres de ICN aumentan la incidencia de rechazo (86). En nuestra serie tan sólo cuatro pacientes recibían pautas libres de ICN al primer año postrasplante, tres de ellos con MMF y uno con sirolimus.

Al finalizar la década de los noventa se introdujeron anticuerpos anti-receptor de la interleucina-2 (Daclizumab y Basiliximab) como inmunosupresores de inducción asociados a los ICN. Su uso permite retrasar la introducción de ICN cuando existe insuficiencia renal o no utilizar corticoides, sin aumentar el riesgo de rechazo (87-88). Otras pautas con dosis bajas de tacrolimus asociadas a MMF en el tratamiento de mantenimiento han sido una mejor opción para conservar la función renal sin aumento de rechazo (89). En nuestra serie, el 20,4% de los pacientes recibieron la combinación de MMF con un ICN, y el 14,1% recibieron anticuerpos anti-receptor de la interleucina-2.

La relación entre las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal es bien conocida. Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como el tabaquismo, la diabetes, la HTA, la dislipemia, la obesidad y la hiperuricemia son enfermedades prevalentes en la población general (90-93). En nuestro estudio prácticamente la mitad de la cohorte eran fumadores (48%) y presentaban sobrepeso y obesidad (47,2%). Sin embargo, en los pacientes con enfermedad hepática avanzada no es frecuente su asociación con el síndrome metabólico dado que el estado de vasodilatación y desnutrición que presentan se expresa con cifras tensionales bajas y niveles disminuidos de colesterol (59, 94). Los pacientes incluidos en este estudio presentaban una incidencia de diabetes mellitus, HTA, dislipemia e hiperuricemia pretrasplante similar a la encontrada en otros estudios (27-28). Tras el trasplante, la

prevalencia de estas enfermedades se incrementa. La diabetes y la HTA presentan un pico de incidencia en el primer mes postrasplante. La prevalencia de diabetes se mantiene estable durante el primer año y la HTA continúa aumentando pero de forma más paulatina. La hiperuricemia y dislipemia aumentan de forma progresiva durante el primer año. El aumento tan acusado de estas patologías tras el trasplante es bien conocido y su principal causa son los ICN (28) y los corticoides (95, 96).

En cuanto a la diabetes, el pico que se produce al primer mes, junto con el mayor uso de insulina, es debido a las dosis mayores de ICN y su asociación a los esteroides. Posteriormente, con la disminución de las dosis de ICN y la supresión de los esteroides, los pacientes presentan mejor control glucémico precisando insulina en menor medida y aumentando la proporción de pacientes que se controlan con dieta o sin tratamiento farmacológico. La toxicidad de los ICN sobre el páncreas es dosis dependiente (63), produciendo un aumento de la resistencia a la insulina y disminución de su síntesis, a la vez que disminuye la expresión de GLUT4 en los adipocitos y, por lo tanto, la absorción de glucosa (97). Los ICN también producen un aumento de excreción renal de magnesio mediante la alteración de las proteínas de transporte en el riñón (98). Esta hipomagnasemia se ha relacionado con el desarrollo de diabetes en población general y en pacientes con trasplante hepático (99). También se han asociado diferentes polimorfismos genéticos con el desarrollo de diabetes por ICN (100-102). Otros inmunosupresores como la azatioprina o MMF no se han relacionado con el desarrollo de diabetes (64).

Otra causa por la que nuestros pacientes presentaron una alta prevalencia de diabetes puede estar relacionada con el alto porcentaje de pacientes con infección crónica por VHC (103-105). Los mecanismos por los que el VHC puede aumentar el riesgo de diabetes no están claros, pero se ha relacionado con el aumento de citocinas proinflamatorias, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina en el hígado y la disfunción de las células beta del páncreas (105).

En este estudio llama la atención el incremento de hiperuricemia tras el trasplante, alcanzando una prevalencia del 61%, 6 veces más que la presentada pretrasplante. Esta prevalencia es mayor a la descrita en otras series, que varía de 14-47% (106), sin embargo, es difícil comparar con otros estudios ya que existen pocos trabajos al



respecto y existe una gran variabilidad en el momento de su medición. La causa principal de la hiperuricemia en los pacientes con trasplante de órgano sólido se debe a que los ICN disminuyen la excreción renal de ácido úrico. Otra posible explicación es su relación directa con la enfermedad renal, ya que la disminución del FG disminuye la excreción de ácido úrico por lo tanto aumentando sus niveles plasmáticos.

En los estudios realizados para valorar la función renal tras el trasplante se han utilizado múltiples definiciones basadas en niveles de creatinina o estimaciones de FG con diferentes fórmulas (29, 31, 32). Además, en los que se estima el FG, el punto de corte para definir insuficiencia renal es variable; mientras que en unos se define como  $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , en otros se considera por debajo de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Pocos estudios han tenido en cuenta la definición de enfermedad renal basada en la albuminuria. En este estudio se definió enfermedad renal por debajo de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  dado que en la población general es bien conocida su implicación con la morbi-mortalidad, sin embargo en el trasplante hepático no está tan estudiada. La estimación del FG basado en la creatinina mediante la fórmula MDRD-4 es la más utilizada por diferentes estudios (107-108). No se tuvo en cuenta la albuminuria ya que se trata de una población antigua y no se realizaba su determinación en la práctica clínica habitual.

La mayoría de los pacientes presentaban buena función renal con valores elevados de FG en el momento del trasplante, con una media de  $89,1 \pm 31,9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Dos causas pueden influir en este resultado: que los pacientes que presentaran peor función renal pretrasplante fueran excluidos por recibir trasplante combinado o haber fallecido en el primer año postrasplante y, por otro lado, la sobreestimación del FG basado en la creatinina. Es bien conocido que los pacientes cirróticos tienen baja masa muscular y estados edematosos, por lo tanto niveles plasmáticos de creatinina bajos (10).

El 13,4% de los pacientes tenían enfermedad renal previa al trasplante, la mayoría en estadio 3 y tan solo 6 pacientes en estadio 4, prevalencia similar a la encontrada en otros estudios (109). Ningún paciente se encontraba en diálisis pretrasplante, pudiendo existir un sesgo de selección dado que los pacientes en estadio avanzado probablemente recibieran trasplante combinado (hepático y renal) y se excluyeron de este estudio. La indicación de trasplante combinado no está claramente definida. Las características que

se tienen en cuenta son la duración y grado de enfermedad renal, necesidad de hemodiálisis, factores de riesgo como HTA o diabetes mellitus y la probabilidad de recuperación de la función renal tras el trasplante ante la presencia de un síndrome hepatorenal. Es importante la selección de estos pacientes debido a que tienen una mayor mortalidad temprana tras el trasplante debido a la dificultad de la intervención (109-111).

Tras el trasplante hepático, algunos pacientes presentan una mejoría de la función renal. Es predecible que los pacientes con síndrome hepatorenal en el momento del trasplante presenten una mejoría, sin embargo no siempre es así. Wong et al (112) relacionan esta falta de mejoría en pacientes con síndrome hepatorenal I con el mayor tiempo de insuficiencia renal hasta el trasplante hepático. Tan et al (113) encontraron una reversión a función renal normal en el 90% de los pacientes con síndrome hepatorenal tipo II, sin embargo, estos pacientes presentaron en su evolución menor FG que los controles y a los tres meses del trasplante tenían mayor riesgo de desarrollo de IRC. En el presente estudio 14 pacientes recuperan la función renal tras el trasplante, sin embargo esta mejoría tan solo se mantiene a lo largo del primer año en 5 de ellos. Estos hallazgos se explican probablemente porque la vasoconstricción renal mantenida acaba produciendo un daño renal, con destrucción de número de nefronas que inicialmente es compensada por la hiperfiltración pero con el tiempo, y junto con otros factores como son los inmunosupresores y los FRCV, se produce daño renal establecido (7).

La incidencia de enfermedad renal en los diferentes periodos analizados en este estudio resulta difícil de comparar con lo publicado por otros grupos debido a la gran variabilidad del momento postrasplante en el que se mide la función renal. En este trabajo se analizó al mes, al sexto mes y al año y la última determinación a los diez años de evolución. Diferentes estudios han evaluado la IRA, analizando la elevación de los valores de creatinina o la necesidad de diálisis durante el postoperatorio (40-42, 114). La IRA tiene una incidencia del 20-40%, aunque varía entre un 14% y un 74% (39) dependiendo de la definición utilizada en los diferentes estudios. En nuestra cohorte la incidencia de enfermedad renal al mes fue de 39,6%. Este dato se puede considerar como el desarrollo de enfermedad renal precoz, pero no cumpliría con las características de IRA, ya que no se midió posteriormente su recuperación y además, en la mayoría de los pacientes que la desarrollan persiste la pérdida de función renal a lo largo del

estudio.

A los seis meses postrasplante, se produce un pico en la incidencia de enfermedad renal (46,2%), que se mantiene en proporción similar al año postrasplante (43,9%), para aumentar ligeramente a largo plazo (52,78%). Esta incidencia es muy superior a la encontrada en la población general (6,7%) según el estudio EPIRCE (4) pero similar a la encontrada en otros estudios en pacientes con trasplante hepático (49,109, 115).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio 3 de FG; 42,8% al sexto mes, 41,6% al año y 42% a largo plazo. Menos frecuente fue la enfermedad renal más evolucionada (estadios 4-5), presente en el 3,4% al sexto mes, 2,2% al año y 10,78% a largo plazo. Sólo 7 (2,6%) pacientes presentaron ESRD a largo plazo, de los cuales tres recibieron trasplante renal. Esta evolución difiere de la ERC encontrada en el estudio de Ojo et al (29) en el que definían enfermedad renal en los pacientes con FG por debajo de 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (estadio 4 y 5) con una incidencia en el trasplante hepático de 8% al año, 13,9% a los 36 meses y de 18,1% a los 60 meses. Sin embargo, los pacientes partían de una función renal ya deteriorada pretrasplante, presentando el 26,8% una enfermedad renal en estadios avanzados (estadios 4-5), el doble que los pacientes incluidos en nuestro estudio.

En un estudio más reciente, donde se incluyó una cohorte más parecida a la nuestra (50), con una enfermedad renal pretrasplante distribuida por estadios, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio 3 (31%) y en menor medida en estadios 4 (7%) y 5 (2%). Al año, la enfermedad renal aumentó un 11% en estadio 3, un 3% en estadio 4 y un 2% en estadio 5, desarrollando por lo tanto ESRD un 3,6% al año postrasplante. La prevalencia de enfermedad renal a los 3 años, aumentó un 11% en estadio 3 y sólo un 0,6% la ESRD. Esta evolución es similar a la encontrada en nuestro estudio, en el que la enfermedad renal se vuelve más prevalente de forma progresiva pero sin evolucionar a estadios avanzados como ocurre en estudios más antiguos (22). Otros autores han descrito que la ESRD es más frecuente en los 6 primeros meses postrasplante que durante el periodo de 6 meses a 5 años y que los pacientes trasplantados en la era MELD tienen una incidencia de ESRD mayor que los pacientes de la era pre MELD en los seis primeros meses postrasplante (116). Pasado este periodo, la evolución a ESRD a los 5 años es similar en las dos eras. Esta diferencia con Ojo et al (29) probablemente se

deba a las pautas de inmunosupresores menos nefrotóxicas y al mejor conocimiento de enfermedad renal, sin embargo en nuestro estudio también puede existir un sesgo de selección que afecte a esta evolución ya que se excluyeron los pacientes que habían fallecido en el primer año postrasplante y por lo tanto es posible que algunos de estos pacientes presentaran ESRD en ese periodo.

En nuestro estudio, se produce un descenso del FG más pronunciado en el primer mes, de 20,7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, con un descenso más paulatino durante el primer año. Como consecuencia, aumentó el porcentaje de pacientes en estadio 3 y disminuyó el de pacientes en estadio 1 para posteriormente mantenerse estable a lo largo del primer año. De hecho, el 83,6% de los pacientes con enfermedad renal al sexto mes, tenían enfermedad renal al año, y ningún paciente con un FG > 90 ml/min/1.73<sup>2</sup>, al sexto mes desarrolló enfermedad renal al año.

Esta estabilización de la función renal puede explicarse por diferentes razones. Por un lado, los pacientes tras el trasplante recuperan su situación hemodinámica y mejoran su estado nutricional y por lo tanto disminuye la sobrestimación del FG basado en la creatinina y por otro lado, durante el primer mes los pacientes han estado recibiendo dosis mayores de ICN. Aunque la evolución del FG, independientemente de su estadio, no ha sido estudiada tan ampliamente, esta misma disminución se ha observado en otros estudios (117-118).

Este trabajo corrobora lo encontrado en otras publicaciones con respecto a los factores de riesgo de enfermedad renal como son la mayor edad al trasplante y el sexo femenino. A diferencia de otros estudios, la enfermedad renal en el primer año no se relacionó con la etiología que motivó el trasplante ni con la infección por VHC (50).

En cuanto a la inmunosupresión, los pacientes que recibían ciclosporina desarrollaban enfermedad renal al sexto mes y al año con mayor frecuencia que los que recibían tacrolimus, como ha sido ampliamente descrito por otros autores, aunque esta conclusión es todavía controvertida (50, 119-120). La relación de enfermedad renal con los ICN en nuestro estudio es independiente de los niveles en sangre periférica al mes, al sexto mes y al año, salvo en los pacientes con enfermedad al año que tenían mayores niveles de ciclosporina en ese momento. Sin embargo, los pacientes con enfermedad

renal tuvieron una menor disminución de los niveles tanto de tacrolimus como de ciclosporina los seis meses previos al desarrollo de enfermedad renal. Los estudios realizados previamente relacionan la nefrotoxicidad de los ICN con la dosis recibida (51-52) pero tan solo para el desarrollo de IRA, y no de IRC, lo que pone de manifiesto que la nefrotoxicidad pudiera deberse a la existencia de otros factores como la variabilidad genética interindividual para el desarrollo de nefrotoxicidad por ICN.

Los FRCV (IMC, tabaquismo, diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia) pretrasplante no se relacionaron con el desarrollo de enfermedad renal postrasplante, a diferencia de otros estudios que sugieren que la diabetes pretrasplante podría ser un factor de riesgo para el progreso de la disminución del FG (121). La falta de asociación de los FRCV con la enfermedad renal en nuestro estudio podría deberse al poco tiempo transcurrido hasta el desarrollo de enfermedad renal y pone en relevancia que la causa de la enfermedad renal en el primer año se produce sobre todo por la nefrotoxicidad de ICN. Tras el trasplante y con el aumento de la prevalencia de estos FRCV, la HTA, la hiperuricemia y mayores niveles de ácido úrico al mes fueron factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante en el análisis univariante. Sin embargo, el análisis multivariante mostró que no eran factores independientes, no pudiendo diferenciar si son factores de riesgo predisponentes, o factores asociados, ya que comparten el mismo factor precipitante (los ICN) o son consecuencia del descenso del FG como ocurre con el ácido úrico.

Diferentes estudios sugieren la hiperuricemia como FRCV y renal en población general, y algunos autores sugieren que también que el mecanismo propuesto es a través de daño endotelial (122). En el trasplante hepático se ha encontrado como factor de riesgo independiente de enfermedad renal y asociado con mayor mortalidad (123-124).

La enfermedad renal previa al trasplante es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedad renal postrasplante (29-48), como también confirman nuestros resultados. Pero no sólo tenían mayor riesgo de enfermedad renal los pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73}^2$ , sino que los pacientes que se encontraban en estadio 2 pretrasplante desarrollaban con mayor frecuencia enfermedad renal al sexto mes y al año que los que se encontraban en estadio 1. Los niveles de creatinina pretrasplante no fueron un factor de riesgo de enfermedad renal postrasplante, lo que pone de manifiesto

la importancia de la estimación del filtrado glomerular tal y como indican las guías KDIGO.

La función renal al primer mes postrasplante también influía en el desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año. Como esta variable está también relacionada con la enfermedad renal pretrasplante, se valoró si los pacientes con función renal normal pretrasplante que desarrollaban enfermedad renal al primer mes, es decir, los pacientes que tenían enfermedad renal de novo, también tenían más riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes y al año. De esta manera, se encontró que los pacientes con enfermedad renal de novo tenían también mayor riesgo de enfermedad renal al sexto mes y al año, lo que de nuevo resalta la importancia de la nefrotoxicidad por ICN. Al igual que ocurría con el FG pretrasplante, los pacientes que se encontraban en estadio 2 en el primer mes, también tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes y al año, que los que estaban en estadio 1. Tras el trasplante los pacientes recuperan su masa muscular y los niveles de creatinina aumentan, por lo que ya no hay una sobreestimación del filtrado glomerular y pone en relevancia de nuevo, la importancia de estimar el FG y valorar su descenso, aún estando en estadios 1 y 2, ya que puede predecir el desarrollo de enfermedad renal establecida al sexto mes y al año. Por otra parte la enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante son factores de riesgo de enfermedad renal a largo plazo. Sanchez et al (125) encontraron que el filtrado glomerular por debajo de 60ml/min al tercer mes postrasplante era un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal al 5º año y al 10º año. De los pacientes que al tercer mes presentaban estadio 2, un 37% desarrolló enfermedad renal a los 5 años y 11.1% a los 10 años. Al igual que en nuestro trabajo encontraron un descenso del porcentaje de pacientes que se encontraban en estadio 1.

El desarrollo de enfermedad renal en el trasplante hepático se inicia en fases tempranas para posteriormente perpetuarse y en algunos casos progresar, por ello, debe resaltarse la importancia de ver las señales lo más pronto posible para actuar sobre los factores de riesgo modificables como la inmunosupresión, con estrategias nefroprotectoras. Se ha visto que la retirada de los ICN tras el desarrollo de enfermedad renal revierte su daño y la utilización de pautas nefroprotectoras pueden mejorar la función renal (51, 52, 126-128).

La relación de los polimorfismos genéticos de TGF beta-1 con el desarrollo de fibrosis en diferentes órganos es bien conocida. En nuestro estudio considerábamos relevante su análisis debido al papel fundamental de esta citocina en la nefrotoxicidad por ICN, y a la variabilidad interindividual del desarrollo de enfermedad renal tras el trasplante. La distribución genotípica de los polimorfismos +869C>T y +915G>C encontrada en nuestra serie fue similar a la descrita en población española con trasplante hepático (129).

El genotipo TT en posición +869 fue factor de riesgo para desarrollo de enfermedad renal al sexto mes y al año, así como de enfermedad renal de novo al sexto mes. Sin embargo, no estaba relacionado con la enfermedad renal pretrasplante, ni al mes, ni a largo plazo. Esto sugiere que el polimorfismo +869C>T del *TGF beta-1*, se relacionaría con el desarrollo de nefrotoxicidad crónica por ICN ya que no se relaciona con enfermedad renal previa al trasplante ni con la nefrotoxicidad aguda. Una vez instaurado el daño renal, deja de asociarse, por lo que no influiría en la progresión de la enfermedad y serían otros factores los que contribuyen a la cronificación y empeoramiento de la enfermedad renal.

El genotipo TT en la posición +869 del *TGF beta-1* está asociado con niveles plasmáticos más altos de TGF beta-1 y es el genotipo más profibrótico. Este genotipo se ha relacionado con fibrosis pulmonar en pacientes con trasplante de pulmón (130).

En cuanto a la relación con enfermedad renal en pacientes trasplantados, el genotipo +869TT se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad renal al año en pacientes asiáticos con trasplante renal (131), y en pacientes caucásicos con trasplante cardíaco (132). El genotipo GG en la posición +915 también se ha relacionado con enfermedad renal postrasplante cardíaco (132), y la combinación de genotipos más profibróticos en ambas posiciones (TC/GG y TT/GG) se ha relacionado con menor FG al sexto mes, al año, al quinto y séptimo año postrasplante cardíaco pediátrico (133) de raza caucásica (tabla 29).

Por el contrario, en un meta-análisis publicado recientemente (134) el genotipo CC en la posición +869 mostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica en población general tanto asiática como caucásica. Una posible explicación

para esta diferencia es que el mecanismo de desarrollo de enfermedad renal inducida por ICNs puede ser diferente a los mecanismos de enfermedad renal en población general, y quizá la influencia de los ICN sobre el aumento de los niveles de TGF beta-1 puede ser mayor en el genotipo TT. Sin embargo, en otros estudios realizados en pacientes con trasplante de órgano sólido (tabla 29), el alelo C en posición +869 del TGF beta-1 se ha asociado con ESRD tras el trasplante cardíaco (135, 136). Menos estudios han analizado el polimorfismo en posición +915 en pacientes trasplantados y los resultados también son controvertidos. En pacientes con trasplante cardíaco se ha relacionado con enfermedad renal el alelo G en un estudio (132) y el alelo C en otro (136).

El único estudio que analiza la relación entre la enfermedad renal postrasplante hepático y los polimorfismos genéticos de *TGF beta-1*, sólo analiza la posición +915 encontrando asociación entre el alelo C y enfermedad renal (137).



**Tabla 29. Resumen de los resultados publicados sobre la relación entre los polimorfismos genéticos de TGF beta-1 y enfermedad renal postrasplante**

Referencia	Polimorfismos analizados	Etiología (n)	Raza (país)	Resumen
Chow et al. (131) 2005.	+869 T>C	Trasplante renal. (n=129)	Asiática. China.	+869T mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal postrasplante.
Lacha J et al (132) 2001.	+869 T>C +915 G>C	Trasplante cardiaco. (n=175)	Caucásicos. Republica Checa.	+869T y +915G: mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal postrasplante.
Di Fillipo S.et al. (133) 2005	Combinación genotipos en posición +869 y +915 (TC/GG y TT/GG).	Trasplante cardiaco pediátrico. (n=88)	Caucásicos. E.E.U.U.	La combinación de genotipos más productores de TGF beta 1 (TC/GG y TT/GG) se asocia con filtrado glomerular menor al sexto mes, al año, al quinto y séptimo año postrasplante.
Baan C et al. (135) 2000.	+869 C>T	Trasplante cardiaco. (n=178)	Caucásica. Holanda.	+869C: mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal a los siete años tras el trasplante y con ESRD.
Van de Wetering J et al (136) 2006.	+869 C>T +915 G>C	Trasplante cardiaco. (n=435)	Caucásica. Holanda.	+869C y +915C: mayor riesgo de enfermedad renal terminal.
Eurich et al (137) 2012.	+915 C>G +869 no analizado	Trasplante hepático. (n=485)	Caucásico. Alemania.	+915 C: mayor riesgo de enfermedad renal en los seis primeros meses postrasplante.

Estas diferencias pueden deberse a la diferente definición de ERC utilizada en estos trabajos, al momento postrasplante en el que se evalúa la enfermedad renal y a la variabilidad de genotipos predominante en diferentes razas, así como las diferentes características de cada órgano trasplantado. Por otra parte, posiblemente el polimorfismo genético de *TGF beta-1* no sea el único responsable de la variabilidad interindividual para el desarrollo de enfermedad renal postrasplante y sea la combinación de los polimorfismos del *TGF beta-1* con otros polimorfismos relacionados con la nefrotoxicidad por ICN los que determinen la predisposición a su desarrollo.

## **II. INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE SOBRE LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO**

---

Se analizó la enfermedad renal a largo plazo tras el trasplante. Para ello se recogieron los datos de función renal a los 10 años postrasplante o la última disponible, con un tiempo medio de seguimiento de  $8,05 \pm 2,7$  años y una mediana de 10 años (rango 1-10 años). Se evaluó el impacto de la enfermedad renal al sexto mes y al año sobre la enfermedad renal a largo plazo.

Los resultados de este estudio muestran que la presencia de enfermedad renal al sexto mes y al año son factores de riesgo de enfermedad renal a largo plazo. Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron mayores niveles de creatinina, menor filtrado glomerular y mayor incidencia de enfermedad renal a largo plazo respecto a los pacientes con función renal preservada. Este dato resalta la importancia de la enfermedad renal al sexto mes y al año, así como el descenso del FG en los primeros meses, que predicen la enfermedad renal establecida. Al igual que en este estudio, otros autores también han encontrado que los pacientes con  $\text{FG} < 60 \text{ ml/min}$  al tercer mes postrasplante y los pacientes que se encontraban en estadio 2 también tenían mayor riesgo de enfermedad renal al 5º año y al 10º año (138).

El desarrollo de enfermedad renal en el trasplante hepático se inicia en fases tempranas para posteriormente perpetuarse y en algunos casos progresar (119). Esto pone de manifiesto la importancia de identificar las señales de riesgo lo más pronto posible para actuar sobre los factores de riesgo modificables como la inmunosupresión con estrategias nefroprotectoras. Se ha visto que la retirada de los ICN, o la modificación de la pauta inmunosupresora a pautas menos nefrotóxicas tras el desarrollo de enfermedad renal pueden mejorar la función renal e incluso revertir el daño (51, 52, 126-128).

Los pacientes con enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron una supervivencia menor que los pacientes con función renal normal, tal y como se ha descrito previamente (138-139). Algunos trabajos han sugerido que los niveles plasmáticos de creatinina  $> 1.8 \text{ mg/dl}$  durante 2 semanas (139) y la tasa de  $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (116)

son factores de riesgo de menor supervivencia a largo plazo. A pesar de que los pacientes de nuestra cohorte no se encontraban en estadios tan avanzados de enfermedad renal, estando la mayoría en estadio 3, ya hemos observado impacto en la mortalidad a largo plazo con una tasa de  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Esto resalta de nuevo la importancia del seguimiento estrecho de la función renal de los pacientes después del trasplante, determinando el FG mediante fórmulas basadas en la creatinina plasmática y poniendo atención en el descenso del filtrado glomerular en diferentes períodos, ya que puede ser la primera manifestación, aunque estén en estadios no definitivos de IRC.

El genotipo TT del polimorfismo +869C>T de *TGF beta-1* no se asoció con menor supervivencia pero los pacientes que desarrollaban enfermedad renal al sexto mes tenían una mayor mortalidad. Probablemente no se encuentre asociación dado que la enfermedad renal es un proceso complejo, siendo la asociación de varios factores lo que llevan a su desarrollo, entre ellos la predisposición genética y el agente desencadenante como los ICN. Otros factores, tales como la hiperuricemia, HTA, diabetes, dislipemia y obesidad, serían los que contribuirían a perpetuar y aumentar la comorbilidad, favoreciendo que la enfermedad renal se perpetúe y acorte la supervivencia del paciente.

La principal causa de muerte nuestra serie fue la recidiva de la enfermedad que motivó el trasplante (35.48%), en 17 pacientes por VHC y 4 por hepatocarcinoma, seguida de los tumores de novo (24.6%) y de infecciones (12.3%). En comparación con la literatura las causas de mortalidad son similares, (48) salvo por la enfermedad hepática. En nuestra serie hubo mayor proporción de fallecidos por recidiva de enfermedad, probablemente por la alta incidencia de VHC que presentaban los pacientes. Estos datos son ligeramente diferentes a lo recogido en el RETH, con los datos actualizados del 2015 (21), donde las infecciones ocupan la segunda causa de muerte (19.5%), y la frecuencia de fallecimiento por recidiva de enfermedad de base (26,4%) o tumor de novo (13,9%) es menor que en este estudio. Las infecciones y las complicaciones de la técnica quirúrgica son la principal causa de muerte en el primer año postrasplante. Para poder analizar la función renal de los pacientes durante el primer año postrasplante, en este estudio se excluyeron los pacientes con un seguimiento menor de un año, lo que puede explicar que tengamos una menor frecuencia de muerte por infecciones. Llama la atención la baja mortalidad por causa cardiovascular ante la elevada prevalencia de FRCV tras el trasplante probablemente por el pequeño tamaño muestral.

La segunda causa de muerte en nuestra serie fue el desarrollo de tumores de novo en 16 pacientes (24,6%). De los pacientes de los que se disponía de los datos de origen del tumor, 4 eran de origen hematológico y 9 pacientes desarrollaron tumores sólidos. El riesgo de tumores de novo extrahepáticos tras el trasplante es de 2 a 4 veces más frecuente que en la población general, afectando de un 2% a un 16%. La probabilidad de desarrollar un tumor de novo es de 3.5% al año, 11,9% a los 5 años y de 21.7% a los 10 años. Una razón para el aumento de incidencia es haber recibido tratamiento con inmunosupresores, especialmente azatioprina y MMF que perjudican los mecanismos de vigilancia antitumoral y crean un ambiente para que los virus oncogénicos prosperen. A esto hay que añadir la edad, el consumo de alcohol y el tabaquismo previo al trasplante, la colangitis esclerosante primaria o la reactivación del virus de Epstein Barr en el caso de tumores hematológicos, como factores de riesgo para el desarrollo de tumores de novo postrasplante (140-142). Los tumores más frecuentes en los pacientes con trasplante de órgano sólido son los cutáneos seguidos de los hematológicos, con una incidencia en adultos 1.5% al año, 1.9% a los 5 años y 3.2% a los 10 años postrasplante. Los pacientes con trasplante hepático también tiene mayor riesgo de tumor gastrointestinal (3,6%), pulmón (2%), genitourinario en mujeres (1,8%) u ORL(1,1%).

En nuestra serie, los pacientes que tenían enfermedad renal al sexto mes y al año presentaron tumores de novo con mayor frecuencia que los pacientes con función renal normal, sin embargo esta diferencia no alcanzó diferencia significativa. Tampoco se observó asociación con otras causas de muerte, probablemente porque se trate de una muestra pequeña.

### III. LIMITACIONES

---

Este estudio presenta unas limitaciones que es necesario considerar a la hora de la interpretación de sus resultados.

En primer lugar, se trata de un estudio observacional y retrospectivo y por lo tanto cuenta con las limitaciones inherentes a su diseño, ya que la revisión de historias clínicas es una fuente de pérdida de datos necesarios para llevar a cabo el estudio.

En segundo lugar, la exclusión de los pacientes fallecidos en el primer año y la de los pacientes de los que no se dispuso de muestra de ADN. Estas han sido las principales causas de exclusión y con toda probabilidad podrían explicar los mejores resultados de supervivencia y de evolución de enfermedad renal terminal en nuestra población respecto a los registros nacionales e internacionales.

En tercer lugar, el número de pacientes incluidos ha sido suficiente para detectar diferencias y extraer conclusiones, especialmente si tenemos en cuenta que se trata de una serie de pacientes sometidos a trasplante hepático; sin embargo, para analizar la relación de la enfermedad renal con las causas de muerte ha sido pequeño, lo que puede producir sesgos para detectar diferencias.

En cuarto lugar, la utilización de formulas que estiman el FG basadas en los niveles de creatinina pueden no clasificar correctamente a todos los pacientes con daño renal. Hubiera sido mas exacto disponer de la comprobación histológica del daño renal, pero la realización de biopsia renal en estos pacientes es muy infrecuente.

En quinto lugar, y en relación con lo anterior, el periodo de observación de este estudio ha sido prolongado, incluyendo pacientes trasplantados desde 1993. Este hecho ha permitido tener un gran tamaño muestral para el estudio pero, a la vez, introduce variabilidad en el manejo diagnóstico-terapéutico de los enfermos, derivada de la propia evolución de la medicina a lo largo de más de dos décadas. Así, la estimación del filtrado glomerular por fórmulas basadas en la creatinina, la implantación de MELD para la inclusión en el trasplante, mejoras en las terapias inmunosupresoras, los avances

en los cuidados intensivos antes y después del trasplante, en el manejo perioperatorio de los pacientes, entre otros muchos aspectos que se han perfeccionado el campo del trasplante de órgano sólido, hacen que los resultados del trasplante hepático hayan mejorado a lo largo de los años, lo que hace necesario interpretar los resultados de este trabajo con cautela., particularmente los que se refieren al la evolución de la enfermedad renal y al análisis de la supervivencia.

## **IV. IMPLICACIONES, APLICABILIDAD Y CONTRIBUCIÓN**

---

En este trabajo se ha identificado los factores de riesgo de enfermedad renal en el trasplante hepático. El descenso del filtrado glomerular y el desarrollo de enfermedad renal en el primer año postrasplante se ha visto relacionado con mayor mortalidad a largo plazo.

Se trata de un estudio exploratorio, unicéntrico, y que incluye un número limitado de pacientes, pero si se confirmaran los hallazgos en otras series de pacientes, sería de gran utilidad en la práctica clínica. El conocimiento de factores de riesgo permitiría identificar aquellos pacientes que precisan un seguimiento clínico más estrecho, optimizar las pautas inmunosupresoras y el control de los factores de riesgo cardiovascular. La determinación de los polimorfismos genéticos es técnicamente sencilla, y basta con realizarla una vez por cada paciente, en cualquier momento de su enfermedad.

La enfermedad renal en el trasplante hepático tiene un mecanismo de desarrollo complejo y es necesario profundizar en el estudio de los factores que la desarrollan. Este trabajo supone, en resumen, una contribución a este respecto, identificando un polimorfismo genético que podría influir en la evolución del trasplante.

## 6. CONCLUSIONES

---

1. La enfermedad renal es una complicación frecuente en el primer año tras el trasplante hepático, que ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes. Esta complicación se presenta en la mayoría de los casos en estadios leves y se mantiene a largo plazo.
2. La enfermedad renal tras el trasplante es un proceso complejo y progresivo. Los pacientes que presentan enfermedad renal pretrasplante, al mes del trasplante y los que la desarrollan de novo tienen mayor frecuencia de desarrollar enfermedad renal al sexto mes y al año. Además, los pacientes con estadio 2 de FG pretrasplante y al mes postrasplante tienen más riesgo de desarrollar enfermedad renal al sexto mes y al año que los pacientes que se encuentran en estadio 1.
3. Además de la enfermedad renal pretrasplante, otros factores de riesgo independientes de desarrollo de enfermedad renal en el primer año postrasplante son: mayor edad, sexo femenino, y recibir ciclosporina en lugar de tacrolimus independientemente de los niveles que se alcancen en sangre periférica.
4. El genotipo TT del polimorfismo genético de *TGF beta-1* en posición +869 también es un factor de riesgo independiente de desarrollo de enfermedad renal al sexto mes postrasplante. No así con respecto a la enfermedad renal pretrasplante o al mes, lo que apoya la hipótesis de que están directamente relacionados con la nefrotoxicidad por ICN. Por otra parte, este genotipo no se relaciona con la función renal a largo plazo, lo que indica que influye en la nefrotoxicidad por ICN pero no con la evolución de la enfermedad renal.
5. La prevalencia de los FRCV, como HTA, dislipemia, diabetes e hiperuricemia aumentan de forma considerable en el primer año del trasplante hepático, sin embargo, no son factores de riesgo independientes de desarrollo de enfermedad renal en el primer año postrasplante, dada la relación que tienen con la enfermedad renal.



6. La enfermedad renal al sexto mes y al año postrasplante son factores de riesgo de enfermedad renal a largo plazo y de menor supervivencia en los pacientes con trasplante hepático independientemente de la causa de muerte.

Con estos resultados se recomienda una monitorización estrecha de la función renal en el primer año postrasplante así como una vigilancia y control de los FRCV tras el trasplante.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease 2013; 3: 1-150.
2. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2: 1–138.
3. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101–107.
4. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F. EPIRCE study group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010; 30: 78-86.
5. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from Kidney disease improving global outcome. *Kidney Int* 2007; 72: 247-59.
6. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K et al. Chronic kidney disease: definition, classification and prognosis. Public forum. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80:17-28.
7. Bargman JM, Skorecki. Nefropatía crónica. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. Capítulo 280. 2308-2321.
8. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-51.
9. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011; 79: 555–62.
10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
11. William M. Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 65–70.
12. González I, Casanova C, Escobar C, García A, Pereira JR, Prieto E et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patógenos. 2008. *Rev Esp Cardiol* 2008; 8: 10-21.

13. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2034-47.
14. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205–2213.
15. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122–1137.
16. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 24–32.
17. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura K, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009; 122: 664–671.
18. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572–586.
19. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 337–414.
20. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
21. Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático 2015 <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx> (consultada el 30 de Marzo de 2017).
22. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA; Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV et al. Long term complication in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 781-90.
23. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: A major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7: 109–118.
24. Aseni P, Vertemati M, De Carlis L, Sansalone CV, Bonacina E, Minola E et al. De novo cancers and posttransplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplantation. *Pathol Int* 2006; 56: 712–715.
25. Herrero JJ, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: An analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005; 11: 89–97.

26. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 2355-61.
27. Lucey, MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases and the American Society of Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3-26.
28. Singh S, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 779-790.
29. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349:931-940.
30. Monsour HP, Wood RP, Dyer CH, Galati JS, Ozaki CF, Clark JK. Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 123-132.
31. Miller BW. Chronic Kidney Disease in Solid-Organ Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 29-34.
32. Clajusa C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP et al. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 1691–1699.
33. Ginés P, Rodes J. Clinical disorders of renal function in cirrosis with ascites. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Abingdon: Blackwell Science 1999; 5: 36-62.
34. Salerno F, Badalamenti S. Drug-induced renal failure in cirrosis. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Abingdon: Blackwell Science 1999; 5: 11-21.
35. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Salo J, Jiménez W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
36. Ginés P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N. Engl J Med* 2009; 361:1279-1290.
37. Ruebner R, Goldberg D, Abt PL, Bahrwanic R, Levine M, Sawinski D et al. Risk of End-Stage Renal Disease Among Liver Transplant Recipients With Pretransplant Renal Dysfunction. *Am J Transplant* 2012; 12: 2958–2965.

38. Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Reed AI, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:754-761.
39. Kırnap M, Çolak T, Baskın E, Akdur A, Moray G, Arslan G et al. Acute Renal Injury in Liver Transplant Patients and Its Effect on Patient Survival. *Exp Clin Transplant* 2014; 12: 156-158
40. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl* 2009; 15: 475–483.
41. Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl* 2005; 11, 47–51.
42. Cabezuolo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 1073–1080.
43. Bahirwani R, Reddy KR. Outcomes After Liver Transplantation: Chronic Kidney Disease. *Liver Transpl* 2009; 15: 70-4.
44. Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT). *Liver Transpl* 2007; 13: 838-843.
45. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato- renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 478-482.
46. Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Salle'e M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010; 30: 725-732.
47. Nguyen C, Shapiro, R. Renal failure and transplantation follow nonrenal solid –organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 525–30.
48. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420-1427.
49. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO and Merion RM. Impact of MELD –based allocation on end stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2372-2378.
50. Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg C, Lehner F, Schrem H et al. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transplant Int* 2015; 28: 519–28.

51. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 81-92.
52. Vahed SZ, Ardalan M, Samadi N, Yadollah O. Pharmacogenetics and drug induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *BioImpact* 2015; 5: 45-54.
53. Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C et al. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010; 10: 2017-25.
54. Kim JY, Akalin E, Dikman S, Gagliardi R, Schiano T, Bromberg J et al. The variable pathology of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 215-221.
55. O’Riordan A, Dutt N, Cairns H, Rela M, O’Grady J, Heaton N et al. Renal biopsy in liver transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2276-2282.
56. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
57. Fernández A, Salcedo MM. Obesidad y trasplante hepático. *GH continuada* 2011; 10: 218-223.
58. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011; 17: 15-22.
59. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol* 2010; 53:199-206.
60. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna A, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14: 1648-54.
61. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7:1506–14.
62. Boudreaux JP, Mchugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DER, Payne W, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal-allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 376–81.
63. Hana E, Kim MS, Kimc YS, Kang SY. Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. *Meta Clin Exp* 2016; 65: 1559-1569.

64. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, et al. The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin a and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365: 260–9.
65. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
66. Cho Y, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Joo DJ, Kim MS, et al. Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels. *Liver Transpl* 2014; 20: 557–63.
67. Hanounch IA, Feldstein AE, McCullough AJ, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 1287–93.
68. Norman SP, Ojo AO. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *Trends Transplant* 2009; 3: 59–69.
69. Islam M, Burke JF Jr, McGowan TA, Zhu Y, Dunn SR, McCue P et al. Effect of anti-transforming growth factor-beta antibodies in cyclosporine-induced renal dysfunction. *Kidney Int* 2001; 59: 498–506.
70. Lindahl GE, Chambers RC, Papakrivopoulou J, Dawson SJ, Jacobsen MC, Bishop JE et al. Activation of fibroblast procollagen alpha 1(I) transcription by mechanical strain is transforming growth factor-beta-dependent and involves increased binding of CCAAT-binding factor (CBF/NF-Y) at the proximal promoter. *J Biol Chem* 2002; 277: 6153–6161.
71. O’Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 1997; 29: 63–78.
72. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung growth. *J. Clin. Invest* 1997; 100: 768–776.
73. Schnaper HW, Jandeska S, Runyan CE, Hubchak SC, Basu RK, Curley JF et al. TGF-beta signal transduction in chronic kidney disease. *Front Biosci* 2009; 1: 2448–2465.
74. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF- $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 141–154.

75. Avci E, Avci G, Ozcelik B, Cevher SC, Suicmez M. Transforming growth factor beta-1 An important biomarker for developing cardiovascular diseases in chronic renal failure Bratisl Med J 2017; 118: 175-178.
76. Kitamura M, Suto TS. TGF- $\beta$  and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus prosclerotic actions. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 669-679.
77. Martelossi GC, Paiva K, Badaró S, Brajão K. TGF-1 functional polymorphisms: a review. Eur. Cytokine Netw 2016; 27: 81-89.
78. Yu SK, Kwon OS, Jung HS, Bae KS, Kwon KA, Kim YK et al. Influence of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Gene Polymorphism at Codon 10 on the Development of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Virus Carriers. J Korean Med Sci 2010; 25: 564-569.
79. Osterreicher CH, Datz C, Stickel F, Hellerbrand C, Penz M, Hofer H et al. TGF- $\beta$ 1 codon 25 gene polymorphism is associated with cirrhosis in patients with hereditary hemochromatosis. Cytokine 2005. 21; 31:142-148.
80. Eurich D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lock JF, Golembus J, Neuhaus R et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 polymorphisms and progression of graft fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus-induced liver disease. Liver Transpl 2011; 17: 279-288.
81. Guo Y, Zang C, Li Y, Yuan L, Liu Q, Zhang L et al. Association Between TGF- $\beta$ 1 Polymorphisms and Hepatocellular Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. Genet Test Mol Biomarkers 2013; 17: 814-820.
82. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. In: Child CI, ed. Surgery and Portal Hypertension. Philadelphia, USA: W. B. Saunders 1964: 50-8.
83. Klintmalm G, Nery J, Husberg B, Gonwa T, Tillery G. Rejection on in liver transplantation. Hepatology 1989; 10: 978-985.
84. Batts K. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. Liver Transpl Surg 1999; 5; 21-29.
85. Herlenius, M. Felldin, G. Nordén, M. Olausson, L. Bäckman, B. Gustafsson et al. Conversion From Calcineurin Inhibitor to Either Mycophenolate Mofetil or Sirolimus Improves Renal Function in Liver Transplant Recipients With Chronic Kidney Disease: Results of a Prospective Randomized Trial Transplant. Proc 2010; 42, 4441-4448.
86. Stewart S, Hudson M, Talbot D, Day C. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. Lancet 2001; 357: 609-10.
87. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1366-1380.



88. Kovarik J, Breidenbach T, Gerbeau C, Korn A, Schmidt AG, Nashan B. Disposition and immunodynamics of baxiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 66-72.
89. Mare-Bredemeijer E.L, Metselaar, H.J. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26; 85–95.
90. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van der Velde M, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1331–1340.
91. Gansevoort RT, Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93–104.
92. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
93. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341–1352
94. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna A, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14: 1648-54.
95. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13:1109-1114.
96. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 110– 127.
97. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, et al. Cyclosporine a and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1885–94.

98. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 549–57.
99. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2140–9.
100. Chen Y, Sampaio MS, Yang JW, Min D, Hutchinson IV. Genetic polymorphisms of the transcription factor NFATc4 and development of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 325–330.
101. Kim I, Kang ES, Yim YS, Ko SJ, Jeong SH, Rim JH, et al. A lowrisk ZnT-8 allele (W325) for post-transplantation diabetes mellitus is protective against cyclosporin A-induced impairment of insulin secretion. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 191–8.
102. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, FerrandC, Penfornis A, et al. IL-6 promoter polymorphism –174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2333–40.
103. Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, Roche B, Vanlemmens C, Duvoux C, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 2007; 13:136–44.
104. Simo R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006; 29: 2462–6.
105. Eslam M, Khattab MA, Harrison SA. Insulin resistance and hepatitis C: an evolving story. *Gut* 2011; 60: 1139–1151.
106. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1689–91.
107. Poggio, E1, Batty S, Flechner SM. Evaluation of Renal Function in Transplantation. *Transplantation* 2007; 84:131–136.
108. Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A, Robatscher M et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int* 2012; 25: 527–536.
109. Umbro I, Tinti F, Piselli P, Fiacco F, Giannelli V, Di Natale V, et al. Occurrence of Chronic Renal Failure in Liver Transplantation: Monitoring of Pre- and Posttransplantation Renal Function. *Transplant Proc* 2012; 44: 1956–1959.

110. Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, Lin F, Reese P, Goldberg D et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. *Clin Transplant* 2014; 28: 205–210.
111. Ruebner R, Goldberg D, Abt PL, Bahirwani R, Levine M, Sawinski D et al. Risk of end-stage renal disease among liver transplant recipients with pretransplant renal dysfunction. *Am J Transplant* 2012; 11:2958-2965.
112. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1 Treated With Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300–307.
113. Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant Type 2 Hepatorenal Syndrome Is Associated With Persistently Impaired Renal Function After Liver Transplantation *Transplantation* 2015; 99: 1441–1446.
114. Valavarthy R, Edelstein C, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int* 2007; 11: 7–12.
115. Parajuli S, Foley D, Djamali A, Mandelbrot D. Renal Function and Transplantation in Liver Disease. *Transplantation* 2015; 99: 1756–1764.
116. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Fontana RA, Lok AS. Renal Outcomes After Liver Transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease Era. *Liver Transpl* 2009; 15:1142-8.
117. Herlenius G, Fistouris J, Olausson M, Felldin M, Bäckman L, Friman S. Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 344-349.
118. Pawarode A, Fine D, Thuluvath P. Independent Risk Factors and Natural History of Renal Dysfunction in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: 741-747.
119. Ruiz R, Onaca N, Marlon, Levy F, Goldstein R, Klintmalm GB. Predicting Renal Failure After Liver Transplantation From Measured Glomerular Filtration Rate: Review of up to 15 Years of Follow-Up. *Transplantation* 2010; 89: 232–235.
120. Garces G, Contreras G, Carvalho D, Jaraba IM, Carvalho C, Tzakis A et al. Chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in recipients receiving tacrolimus. *Clin Nephrol* 2011; 75: 150-157.
121. LaMattina JC, Foley DP, Mezrich JD, Fernandez LA, Vidyasagar V, D'Alessandro AM et al. Chronic Kidney Disease Stage Progression in Liver Transplant Recipients *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1851–1857.

122. Minguelas JI, Hernando-Rubio A, Gallardo-Ruiz I, Martínez-Fernández I, García-Ledesma P, Muñoz- González RI et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Dial Traspl* 2011; 32: 57-61.
123. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de T A, Turrión VS et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplant Proc* 2003; 35: 1907-1908.
124. Longenecker JC, Waheed S, Bandak G, Murakami CA, McMahon BA, Gelber AC et al. Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality. *BMC Nephrol* 2017; 18: 103.
125. Sanchez QS, Melton LB, Chinnakotla S, Randall HB, McKenna G, Ruiz R et al. Predicting Renal Failure After Liver Transplantation From Measured Glomerular Filtration Rate: Review of up to 15 Years of Follow-Up. *Transplantation* 2010; 89: 232–235.
126. Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR et al. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 186–190.
127. Camilleri B, Bridson JM, Halawa A. Calcineurin Inhibitor-Sparing Strategies in Renal Transplantation: Where Are We? A Comprehensive Review of the Current Evidence. *Exp Clin Transplant* 2016; 5: 471-483.
128. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 1: 49–60.
129. Gómez-Mateo J, Marin L, López-Alvarez MR, Moya-Quiles MR, Miras M, Marin-Moreno I et al. TGF-beta 1 gene polymorphism in liver graft recipients. *Transpl Immunol* 2006; 17: 55-57.
130. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1014-1020.
131. Chow KM, Szeto CC, Poon P, Lau WY, Lai FM, Li PK. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2005; 27: 671-675.
132. Lácha J, Hubáček JA, Potměšil P, Viklický O, Málek I, Vítko S. TGF-beta I gene polymorphism in heart transplant recipients--effect on renal function. *Ann Transplant* 2001; 6: 39-43.

133. Di Fillipo S, Zeevi A, McDade, Boyle G, Miller SA, Gandhi SJ et al. Impact of TGF  $\beta$ 1 gene polymorphisms on late renal function in pediatric heart transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66:133-9.
134. Mao S, Yan B, Zhang J. Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 polymorphisms with the risk of chronic kidney diseases. *Ren Fail* 2015; 37: 304–311.
135. Baan CC, Balk AH, Holweg CT, Van Riemsdijk IC, Maat LP, Vantrimpont PJ et al. Renal failure after clinical heart transplantation is associated with the TGF-beta 1 codon 10 gene polymorphism. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 866-872.
136. Van de Wetering J, Weimar CH, Balk AH, Roodnat JJ, Holweg CT, Baan CC et al. The impact of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism on end-stage renal failure after heart transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1744-1748.
137. Eurich D, Neumann UP, Boas-Knoo S, Neuhaus R, Bahra M, Neuhaus P et al. P. Transforming Growth Factor beta 1 Gene Polymorphism in the Development of Kidney Disease After Liver Transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 555-60.
138. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Pre-transplant Kidney Function Predicts Chronic Kidney Disease After Liver Transplant: Meta-Analysis of Observational Studies *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1282–1289.
139. Schmitz V, Laudi S, Moeckel F, Puhl G, Stockmann M, Tran ZV et al. Chronic renal dysfunction following liver transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22: 333–340.
140. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009; 137: 2010-2017.
141. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik IBE. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7: 109-118.
142. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010; 30:1247-1258.

## 8. ANEXOS

---

Los resultados parciales de este trabajo se han comunicado en los siguientes congresos:

Cuenca AB, Citores MJ, De la Fuente S, Duca A, Baños I, Cuervas-Mons V. El genotipo TT del polimorfismo de TGFb-1 +869 C/T es un factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes con trasplante hepático (TxH). XXIV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante hepático. Córdoba, 4 de Octubre de 2013.

Cuenca AB, Citores MJ, Duca A, Baños I, De la Fuente S, Cuervas-Mons V. El polimorfismo +869 C/T de TGF-Beta 1 es un factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal crónica en pacientes con trasplante hepático. V Congreso de la Sociedad Madrileña de Trasplantes. Madrid, 20 de Noviembre de 2013.

Cuenca AB., Citores MJ, De la Fuente S, Duca AM, Pintos I., Baños I., Cuervas-Mons V. La tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) al sexto mes del trasplante hepático (TH) es un factor pronóstico de supervivencia a diez años del paciente. IV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trasplante (SET). Santander 6-8 Mayo 2016

También ha dado lugar a la siguiente publicación:

Cuenca A.B, Citores M.J, De La Fuente S, Duca AM. Escamilla N, Baños I, Cuervas-Mons V. The TT genotype of transforming growth factor-beta1 +869C/T is associated with the development of chronic kidney disease after liver transplantation. Transplantation proceeding. 2014; 46: 3108-3110

Se adjunta en el Anexo 1.



## TT Genotype of Transforming Growth Factor Beta1 +869C/T Is Associated With the Development of Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation

A.B. Cuenca<sup>a,\*</sup>, M.J. Citores<sup>a</sup>, S. de la Fuente<sup>a</sup>, A.M. Duca<sup>b</sup>, N. Escamilla<sup>b</sup>, I. Baños<sup>b</sup>, and V. Cuervas-Mons<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto de investigación sanitaria Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIM) Madrid, Spain; and <sup>b</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto de investigación sanitaria Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIM), Madrid, Spain

### ABSTRACT

**Background.** Chronic kidney disease (CKD) is a frequent complication in patients with liver transplantation (LT), and calcineurin inhibitor chronic nephrotoxicity, mediated by transforming growth factor beta1 (TGF- $\beta$ 1) is an important contributing factor. The aim of this study was to assess the influence of genetic polymorphisms of TGF- $\beta$ 1 in the development of CKD at 6 months after transplantation.

**Methods.** One hundred sixty-four LT patients (63.4% male; overall mean age,  $48.7 \pm 11.6$  years) were included in the analysis. CKD was considered at the 6th month after LT and was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> as calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease 4-variable equation. TGF- $\beta$ 1 +869 C/T and +915 G/C polymorphisms were analyzed with the use of hybridization with fluorescent probes and analysis by means of flow cytometry with the Luminex system. The association between the presence of CKD at 6 months and these polymorphisms, as well as with other known risk factors for CKD after LT, was considered.

**Results.** In the univariate analysis, the TT genotype of TGF- $\beta$ 1 +869 ( $P = .036$ ; odds ratio, 2.1; 95% confidence interval, 1.1–4.2), age at LT ( $P < .001$ ), pre-transplantation serum creatinine levels ( $P = .03$ ), eGFR ( $P < .001$ ), CKD ( $P = .027$ ), and immunosuppression with cyclosporine ( $P = .017$ ) were associated with CKD at 6 months after transplantation. In the multivariate analysis, TGF- $\beta$ 1 +869TT genotype ( $P = .017$ ), immunosuppression with cyclosporine ( $P = .002$ ), age at LT ( $P = .024$ ), and pre-transplantation CKD ( $P < .001$ ) remained as independent variables associated with the development of CKD at 6 months after transplantation.

**Conclusions.** The genetic polymorphism TGF- $\beta$ 1 +869 C/T may be an independent risk factor for CKD after liver transplantation.

CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) is highly prevalent in liver transplantation (LT). The etiology of CKD in LT patients is multifactorial, with pre-transplantation kidney disease and post-transplantation calcineurin inhibitor (CNI) chronic nephrotoxicity playing major etiogenic and aggravating roles [1–5].

CNIs may increase the expression of transforming growth factor beta1 (TGF- $\beta$ 1) [1], which plays a pivotal role in

Funding: Instituto de Salud Carlos III (PI 08/1561) and Cátedra de Patrocinio Universidad Autónoma de Madrid–Fundación Lair.

\*Address correspondence to Ana Belén Cuenca Abarca, MD, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, calle Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222-Madrid, Spain. E-mail: [anacuencab@hotmail.com](mailto:anacuencab@hotmail.com)

0041-1345/14

<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.002>

© 2014 by Elsevier Inc. All rights reserved.  
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710



**Table 1. Patients' Demographic and General Data at Baseline, Post-transplantation Immunosuppression, and TGF- $\beta$ 1 Polymorphism in the Whole Population and in Patients With and Without CKD at the 6th Month After Liver Transplantation (LT)**

	All (n = 164)	CKD (n = 84)	No CKD (n = 80)	Univariate Analysis*		Multivariate Analysis*	
				P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)
Male sex	104 (63.4)	49 (58.3)	55 (68.8)	.22	0.64 (0.33–1.21)		
Age (y)	48.7 $\pm$ 11.6	52.7 $\pm$ 9.8	44.5 $\pm$ 11.9	<.001		.024	3.8 (1.19–12.05)
Hepatitis C cirrhosis	72 (43.9)	38 (45.2)	340 (42.5)	.84	1.12 (0.6–2.07)		
Pre-LT serum creatinine levels (mg/dL)	1 $\pm$ 0.33	1.01 $\pm$ 0.33	0.9 $\pm$ 0.32	.033			
Pre-LT eGFR (mL/min)	90.7 $\pm$ 31.5	80.3 $\pm$ 25.68	101.54 $\pm$ 33.58	<.001			
Pre-LT CKD (eGFR <60 mL/min)	21 (12.8)	16 (19)	5 (6.2)	.027	3.53 (1.23–10.15)	<.001	1.08 (1.05–1.12)
Pre-LT diabetes mellitus	22 (13.4)	13 (15.5)	9 (11.3)	.57	1.44 (0.58–3.59)		
Pre-LT arterial hypertension	8 (4.9)	5 (6)	3 (3.8)	.72	1.62 (0.37–7.03)		
Immunosuppression with cyclosporine	112 (68.3)	65 (77.4)	47 (58.8)	.017	2.4 (1.22–4.73)	.002	3.4 (1.56–7.41)
Immunosuppression with tacrolimus	52 (31.7)	19 (22.6)	33 (41.3)				
Cyclosporine levels at 6 mo (ng/100 mL)	250.6 $\pm$ 111.4	248 $\pm$ 94.7	254.3 $\pm$ 132.41	.77			
Tacrolimus levels at 6 mo (ng/mL)	10.8 $\pm$ 4.8	9.8 $\pm$ 4.4	11.3 $\pm$ 5	.26			
TGF- $\beta$ 1 +869 TT	55 (33.5)	35 (41.7)	20 (25)	.036	2.14 (1.1–4.17)	.017	2.54 (1.18–5.46)
TGF- $\beta$ 1 +915 GC	28 (17.1)	15 (17.9)	13 (16.3)	.95	0.89 (0.39–2.02)		

Note. Qualitative variables are presented as n (%) and quantitative variables as mean  $\pm$  SD.

Abbreviations: TGF, transforming growth factor; CKD, chronic kidney disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

\*Comparison of patients with and without CKD at the 6th month after liver transplantation.

the development of fibrosis in different organs. The nucleotide substitutions at +869C/T and +915G/C affect the functionality of this cytokine owing to alterations in protein structure [6] and have been suggested to be associated with progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C [7,8] and with the development of end-stage renal failure after heart transplantation [9,10].

The aim of the present study was to assess the influence of genetic polymorphisms of TGF- $\beta$ 1, +869C/T and +915G/C, in the development of CKD after liver transplantation.

## MATERIALS AND METHODS

This was a retrospective analysis of adult patients who received a first whole LT, liver only, from deceased donors in our institution, with  $\geq 1$  year of post-transplantation follow-up and with available DNA for analyzing the TGF- $\beta$ 1 polymorphisms. Data were obtained from patients' medical records and from a prospectively maintained data bank. CKD was considered at the 6th month after LT and was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> as calculated with the use of the Modification of Diet in Renal Disease 4-variable formula. The study was approved by the local Ethics Committee, and patients gave their informed consents for this study.

Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples with the use of standard procedures. Genotyping of TGF- $\beta$ 1 +869C/T (Pro10Leu; rs1800470) and +915G/C (Arg25Pro; rs1800471) was performed with the commercially available Lifecodes Cytokine-SSO Typing Kit (Hologic Gen-probe, San Diego, California) with the use of using sequence-specific oligonucleotide probes. Data acquisition was carried out in a Luminex-100 system, and allele assignment was performed with the Quick-Type for Lifematch version 2.2.0 software (Hologic Gen-probe).

In the univariate analysis, the continuity Yates correction for the chi square test was used to compare qualitative variables, and the odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated. The Student *t* test was carried out to compare

quantitative variables. Logistic regression was used to test independence of significant variables in the univariate analysis. SPSS version 15.0 software was used for statistical calculation, and *P* values of <.05 were considered to be significant.

## RESULTS

We present preliminary results of the first consecutive 164 patients. The majority of the patients (*n* = 104; 63.4%) were male. Overall mean age at transplantation was of 48.7  $\pm$  11.6 years. Baseline characteristics of patients analyzed are presented in Table 1. Seventy-two patients (43.9%) had undergone transplantation for hepatitis C virus cirrhosis, and 33 (20.1%) for alcoholic cirrhosis (Table 1). CKD was diagnosed in 21 patients (12.8%) before transplantation, and 84 patients (51.22%) had CKD at the 6th month after LT.

Frequencies of TGF- $\beta$ 1 CC, CT, and TT were 17.1% (*n* = 28), 49.4% (*n* = 81), and 35.5% (*n* = 55), respectively. The variant allele of TGF- $\beta$ 1 +915GC was not found in homozygosis, and frequencies of GG and GC genotypes were 82.9% (*n* = 136) and 17.1% (*n* = 28), respectively.

Univariate analysis showed that the TT genotype at position +869 was associated with an increased incidence of CKD at the 6th month after LT (*P* = .036). TT genotype showed a sensitivity of 41.67% (95% CI, 31%–52.94%), specificity of 75% (95% CI, 64.06%–84.01%), positive predictive value of 63.64% (95% CI, 49.56%–76.18%), and negative predictive value of 55.05% (95% CI, 45.22%–64.59%) for the development of CKD at 6 months after LT. Other well known variables associated with the development of CKD, such as age at LT (*P* < .001), pre-transplantation serum creatinine levels (*P* = .03), decreased glomerular filtration rate (*P* < .001), CKD (*P* = .027), and immunosuppression based on cyclosporine (*P* = .017), were also found to be associated with CKD in this study.



Multivariate analysis showed that *TGF-β1* +869TT genotype ( $P = .017$ ) was an independent variable associated with CKD at the 6th month after LT, as were cyclosporine ( $P = .002$ ), age at LT ( $P = .024$ ), and CKD before LT ( $P < .001$ ).

## DISCUSSION

CKD in patients with solid organ transplantation is frequent, progressive, and associated with poor prognosis. CNIs are a well established CKD risk factor because they are potent vasoconstrictors through inhibition of nitric oxide and alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system, and they activate profibrotic and thrombotic cytokines, such as platelet-derived growth factor, thromboxane, and *TGF-β1* [1,3]. *TGF-β1* is the most potent inducer of procollagen I gene expression, which has emerged as a pivotal mediator in tissue repair and fibrosis [11] and has been involved in renal pathologies such as glomerulonephritis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis [12].

Genetic variants of *TGF-β1* have been reported to influence the development of fibrosis. Eurich et al [13] found that the C allele of *TGF-β1* +915G/C was less frequent in patients with severe recurrence of hepatitis C after LT.

We found that the TT genotype of *TGF-β1* +869 is associated with the development of CKD at 6 months after LT, independently from other widely known associated variables, such as age at LT, pre-transplantation CKD, and cyclosporine [2,4,5]. Eurich et al [14] also studied the influence of *TGF-β1* polymorphism in the development of kidney disease after LT but included only the nucleotide substitution at +915. Those authors found that C allele of *TGF-β1* +915 was associated with CKD before LT and with CKD at 6 months after LT, but this association disappeared in the follow-up.

Contradictory data have been found about the influence of this polymorphism on renal disease after heart transplantation. Carrying  $\geq 1$  C allele of *TGF-β1* +869 has been associated with serum creatinine levels  $>250 \mu\text{mol/L}$  at 7 years after transplantation [9] and end-stage renal disease [10], although other authors have described worse prognosis of renal insufficiency in recipients with the TT genotype [15].

In summary, our data suggest that *TGF-β1* +869TT genotype is a risk factor for CKD after LT. To confirm these results, we are now analyzing this association in a more

recently cohort of transplant patients in our center, with immunosuppression regimens based on tacrolimus.

## REFERENCES

- [1] Prashar Y, Khanna A, Sehajpal P, et al. Stimulation of transforming growth factor-beta 1 transcription by cyclosporine. *FEBS Lett* 1995;358:109-12.
- [2] Norman S, Ojo AO. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *Trends Transplant* 2009;3:59-69.
- [3] Gijsen VM, Madadi P, Dube MP, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review. *Ann Transplant* 2012;17:111-21.
- [4] Giusto M, Berenguer M, Merkel M, et al. Chronic kidney disease after liver transplantation: pretransplantation risk factors and predictors during follow-up. *Transplantation* 2013;95:1148-53.
- [5] Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
- [6] Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998;66:1014-20.
- [7] Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.
- [8] Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-33.
- [9] Baan CC, Balk AH, Holweg CT, et al. Renal failure after clinical heart transplantation is associated with the *TGF-beta* 1 codon 10 gene polymorphism. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:866-72.
- [10] van de Wetering J, Weimar CH, Balk AH, et al. The impact of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism on end-stage renal failure after heart transplantation. *Transplantation* 2006;82:1744-8.
- [11] Lindahl GE, Chambers RC, Papakrivopoulou J, et al. Activation of fibroblast procollagen alpha 1(I) transcription by mechanical strain is transforming growth factor-beta-dependent and involves increased binding of CCAAT-binding factor (CBF/NF-Y) at the proximal promoter. *J Biol Chem* 2002;277:6153-61.
- [12] López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of *TGF-β* in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012;347:141-54.
- [13] Eurich D, Bahra M, Boas-Knoop S, et al. Transforming growth factor beta1 polymorphisms and progression of graft fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus-induced liver disease. *Liver Transpl* 2011;17:279-88.
- [14] Eurich D, Neumann UP, Boas-Knoop S, et al. Transforming growth factor-β1-gene polymorphism in the development of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation* 2012;93:555-60.
- [15] Lácha J, Hubáček JA, Potměšil P, et al. *TGF-beta* I gene polymorphism in heart transplant recipients—effect on renal function. *Ann Transplant* 2001;6:39-43.